

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09 de 2024

SESIONES ORDINARIAS DEL 22, 23, 26 y 27 DE FEBRERO DE 2024

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.1.2. Medicamentos biológicos
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jesualdo Fuentes González

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
Andrey Forero Espinosa  
Maria Teresa Triana Triana  
Judy Hasleidy Martinez Martínez  
William Saza Londoño  
Gloria Cecilia Peñuela Sanchez  
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

##### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 LORBRENA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20209759  
Radicado : 20211171580 / 20231076486  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Lorlatinib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

ORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- Alectinib o Ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- Crizotinib y al menos otro TKI ALK.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a Lorlatinib o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

### **Precauciones y advertencias:**

Hiperlipidemia: El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

### Efectos sobre el sistema nervioso central:

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

### Bloqueo auriculoventricular:

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

### Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos

disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

#### Aumento de los niveles de lipasa y amilasa:

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 141 días (rango de 1 a 1.091 días) y 138 días (rango de 1 a 1.112 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

#### Hipertensión arterial

Se ha notificado hipertensión arterial en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe vigilar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La tensión arterial se debe controlar después de 2 semanas y posteriormente al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe interrumpir el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y, posteriormente, se debe controlar periódicamente de acuerdo con las recomendaciones nacionales. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Interacciones farmacológicas:

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de

bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado del CYP3A4/5, modafinilo.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimizida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

#### Fertilidad y embarazo:

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

#### Intolerancia a la lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Sodio en dietas:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### **Reacciones adversas:**

#### Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatía periférica (43,7%),

aumento de peso (30,9%), efectos cognitivos (27,7%), fatiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) y efectos sobre el estado de ánimo (21,0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 7,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 20,0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica, neumonitis y efectos psicóticos.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 476 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A (N=327) y el estudio CROWN (N=149).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	Muy frecuentes	18,5	4,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup> Hiperglucemia	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Trastornos psiquiátricos Efectos sobre el estado de ánimo <sup>c</sup> Efectos psicóticos <sup>d</sup>	Muy frecuentes Frecuentes	21,0 6,5	1,5 0,4

Cambios en el estado mental	Frecuentes	2,0	1,7
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Efectos cognitivos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	27,7	2,9
Neuropatía periférica <sup>f</sup>	Muy frecuentes	43,7	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	17,9	0,6
Efectos sobre el habla <sup>g</sup>	Frecuentes	8,2	0,6
<b>Trastornos oculares</b>			
Trastorno de la visión <sup>h</sup>	Muy frecuentes	17,2	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy frecuentes	13,0	6,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Neumonitis <sup>i</sup>	Frecuentes	1,9	0,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	22,9	1,5
Náuseas	Muy frecuentes	17,6	0,6
Estreñimiento	Muy frecuentes	17,4	0,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>j</sup>	Muy frecuentes	13,7	0,2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Muy frecuentes	23,5	0,8
Mialgia <sup>k</sup>	Muy frecuentes	19,3	0,2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>l</sup>	Muy frecuentes	55,7	2,7
Fatiga <sup>m</sup>	Muy frecuentes	27,3	1,3
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de peso	Muy frecuentes	30,9	10,1
Lipasa elevada	Muy frecuentes	12,4	6,9
Amilasa elevada	Muy frecuentes	11,3	2,7
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,8	0
<p>Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:</p> <p><sup>a</sup> Hipercolesterolemia (Incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).</p> <p><sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (Incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).</p> <p><sup>c</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (Incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, trastorno bipolar de tipo I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).</p> <p><sup>d</sup> Efectos psicóticos (Incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).</p> <p><sup>e</sup> Efectos cognitivos (Incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso según el SOC se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC.</p> <p><sup>f</sup> Neuropatía periférica (Incluye sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).</p> <p><sup>g</sup> Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).</p> <p><sup>h</sup> Trastorno de la visión (Incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).</p> <p><sup>i</sup> Neumonitis (Incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).</p> <p><sup>j</sup> Erupción (Incluye dermatitis acroiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).</p> <p><sup>k</sup> Mialgia (Incluye dolor musculoesquelético, mialgia).</p> <p><sup>l</sup> Edema (Incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).</p> <p><sup>m</sup> Fatiga (Incluye astenia, fatiga).</p>			

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<sup>1</sup> Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

<sup>2</sup> Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

<sup>3</sup> Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

<sup>m</sup> Cansancio (incluye astenia, cansancio).

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia:*

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 81,1% y el 67,2% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 62,8% y el 47,9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de la hipercolesterolemia: 1 a 784 días; rango de la hipertrigliceridemia: 1 a 796 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días, respectivamente.

### *Efectos sobre el sistema nervioso central:*

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27,7%), efectos sobre el estado de ánimo (21,0%), efectos sobre el habla (8,2%) y efectos psicóticos (6,5%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,3%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el estado confusional y el trastorno cognitivo (1,7% y 0,8%, respectivamente). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la ansiedad (6,5%), y las reacciones de grado 3 y 4 más frecuentes fueron la irritabilidad y la depresión (0,8 y 0,4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,0%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la disartria, bradilalia y trastorno del habla (0,2% en cada caso). El efecto psicótico de cualquier grado más frecuente fueron alucinaciones (3,7%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0,3% en cada caso). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo, sobre el habla y los efectos psicóticos fue de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo, del habla y de los efectos psicóticos fue de 223, 143, 147 y 74 días, respectivamente.

### *Hipertensión arterial*

Se notificaron reacciones adversas de hipertensión arterial en el 13% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipertensión arterial en el 6,9% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipertensión arterial fue de 208 días (rango de 1 a 1.028 días). La mediana de la duración de la hipertensión arterial fue de 219 días.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### *Hiperglucemia*

Se notificaron reacciones adversas de hiperglucemia en el 9,2% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hiperglucemia en el 6,1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 145 días (rango de 1 a 1.058 días). La mediana de la duración de la hiperglucemia fue de 113 días.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

### **Interacciones:**

#### Interacciones farmacocinéticas:

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

#### *Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib:*

- Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC<sub>inf</sub>, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C<sub>máx</sub> en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

- Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABC<sub>inf</sub> media de lorlatinib en un 42% y la C<sub>máx</sub> en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir,

y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

#### *Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos*

- Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cm<sub>max</sub> de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

- Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cm<sub>max</sub> de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

- Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cm<sub>max</sub> de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

- Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cm<sub>max</sub> de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

- Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

La detección del CPNM positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha mostrado un beneficio. La evaluación del CPNM positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios con competencia demostrada en la técnica específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados de la prueba poco fiables.

**Posología:**

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

*Duración del tratamiento:*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

*Dosis retrasadas u olvidadas:*

Si se olvida una dosis de Lorbréna, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

*Modificaciones de dosis:*

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la *tabla 1*.

*Tabla 1.* Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia</b>	
<p>Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia leve (triglicéidos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia moderada (triglicéidos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)</p>	<p>Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.</p>

<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> o aumente la dosis de dicho tratamiento<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<b>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</b>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>○</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<b>Aumento de amilasa/lipasa</b>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>○</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>○</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave  O  Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
<b>Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente.  Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
<b>Hipertensión arterial</b>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<p>Grado 3 (TAS superior o igual a 160 mmHg o TAD superior o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un antihipertensivo o tratamiento más intensivo que el anterior)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipertensión arterial haya remitido al grado 1 o inferior (TAS inferior a 140 mmHg y TAD inferior a 90 mmHg), a continuación, reanude el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 3 reaparece, interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que remita al grado 1 o inferior y reanude el tratamiento con una dosis reducida.</p> <p>Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión arterial con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta la remisión al grado 1 o inferior, y reanude el tratamiento con una dosis reducida o suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 4 reaparece, suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p><b>Hiperglucemia</b></p>	
<p>Grado 3  o  Grado 4 (hiperglucemia crónica superior a 250 mg/dL a pesar de un tratamiento antihiperglucémico óptimo)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hiperglucemia esté controlada adecuadamente, a continuación, reanude el tratamiento con lorlatinib a la siguiente dosis más baja.</p> <p>Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente lorlatinib.</p>
<p><b>Otras reacciones adversas</b></p>	
<p>Grado 1: Leve  o  Grado 2: Moderado</p>	<p>No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.</p>
<p>Mayor o igual al grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>

*Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5:* El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)*

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

##### *Insuficiencia renal:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada absoluta (TFGe:  $\geq 30$  mL/min)]. Se recomienda una dosis reducida de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta:  $< 30$  mL/min), por ejemplo, una dosis inicial de 75 mg una vez al día por vía oral (ver sección 5.2). No se dispone de información para pacientes en diálisis renal.

##### *Insuficiencia hepática:*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

##### *Población pediátrica:*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración:

Lorbrena se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

#### **Poblaciones especiales:**

*Fertilidad, Embarazo y Lactancia.*

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten embarazarse durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos.

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de lorlatinib en mujeres embarazadas. Lorlatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda utilizar lorlatinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Lorlatinib no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lorlatinib y durante los 7 días siguientes tras recibir la dosis final.

#### Fertilidad

Según los hallazgos de seguridad preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Los hombres deben solicitar asesoramiento para la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

*Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.*

La influencia de lorlatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas ya que los pacientes pueden experimentar efectos sobre el SNC.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023000169 emitido mediante Acta 21 de 2021 Numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

**CONCEPTO:** El interesado allega respuesta al auto del Acta No. 21 de 2021, numeral 3.1.1.6 para el producto Lorbrena® 100 mg tabletas recubiertas, principio activo lorlatinib, en la indicación: “Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: - Alectinib o Ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - Crizotinib y al menos otro TKI ALK”.

Argumenta que el producto lorlatinib se encuentra aprobado desde el año 2018 en más de 80 países del mundo en la indicación solicitada.

En cuanto a la solicitud de aportar datos publicados de una comparación directa con otros inhibidores de tirosina-quinasa de ALK, aporta información de mismo estudio fase I/II (B7461001) en el que se evaluó varias cohortes de pacientes que habían recibido previamente crizotinib como tratamiento estándar y otras terapias inhibitoras de tirosina quinasa ALK de segunda generación, y debido a la solicitud de uso de lorlatinib en segunda línea no era factible realizar estudios de comparación directa.

Adicionalmente presenta resultados del estudio B7461001 fase 2, el cual evaluó 6 cohortes de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) según el número y tipos de tratamientos previos. Todos los pacientes recibieron lorlatinib 100 mg día en ciclos de 21 días y el desenlace principal fue la tasa de respuesta global (TRG) y tasa de respuesta intracraneal.

La cohorte EXP-1 incluyó 30 pacientes con CPNM ALK positivos que no habían recibido ningún tratamiento previo. La cohorte EXP-2 incluyó 27 pacientes con recaída que recibieron quimioterapia previa en primera línea. La cohorte EXP-3A con

32 pacientes con recaída que recibieron crizotinib en primera línea. Cohorte EXP-3B con 28 pacientes que recibieron algún inhibidor de tirosina quinasa diferente a crizotinib con o sin quimioterapia. Cohorte EXP-4 con 66 pacientes que recibieron dos terapias previas con o sin quimioterapia y cohorte EXP-5 con 46 pacientes que recibieron tres líneas de inhibidores de la tirosina quinasa con o sin quimioterapia. Los resultados encontrados fueron “TRG de 47% (2% respuesta completa y 45% respuesta parcial) y tras una mediana de seguimiento de 7.0 meses la TRG del lorlatinib post-crizotinib fue del 73%. En este grupo la sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 11.1 meses y la mediana de duración de la respuesta (DoR) no se alcanzó. Los principales eventos adversos en todos los pacientes fueron la hipercolesterolemia (224 pacientes/81% y 43/16% grado 3-4) y la hipertrigliceridemia (166 pacientes/60% y 43/16% grado 3-4). Diez y nueve pacientes de 275 tuvieron eventos adversos graves (7%) y 7 (3%) suspendieron el tratamiento de forma permanente por toxicidad relacionada al tratamiento. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento”.

Con respecto a los eventos adversos los datos de seguimiento de 20 meses del mismo estudio encuentra que no se presentaron eventos adversos (EA) grado 5 asociados al tratamiento. Al revisar el conjunto de los estudios B7461001 y B7461006 encuentra que los EA grado 3 fueron del 16.8%, grado 4 < del 2% y grado 5 <6.3%. Adicionalmente PBRER/PSUR que muestra el perfil de seguridad sin otros datos de preocupación.

En relación con resultados finales del estudio B7461001 informa que los resultados presentados corresponden al corte del 15 de marzo de 2017 con análisis maduro de la variable principal tasa de respuesta objetiva (TRG).

En la respuesta auto el interesado solicita agregar la indicación “ LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK”.

como soporte trae el estudio CROWN (B7461006 [NCT03052608]) es un estudio fase 3 en curso, multicéntrico, multinacional, abierto, aleatorizado, que evalúa Lorlatinib versus Crizotinib en monoterapia para tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo.

El estudio cumplió su objetivo primario de demostrar una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP (objetivo primario) evaluada por BICR en el brazo de Lorlatinib en comparación con Crizotinib. corte actualizada al 20 de septiembre de 2021, la mediana de duración del seguimiento para la SLP fue de 36,7 meses en el brazo de Lorlatinib y de 29,3 meses en el brazo de crizotinib.

Se demostró una mejoría numéricamente mayor y clínicamente significativa en la SLP evaluada por BICR en el brazo de Lorlatinib en comparación con crizotinib. No se alcanzó la mediana de SLP evaluada por BICR (IC del 95%, NA a NA) en el brazo de Lorlatinib y fue de 9,3 meses en el brazo de crizotinib (IC del 95%, 7,6 a 11,1). El HR para la SLP fue de 0,27 (IC del 95%, 0,184 a 0,388), lo que indica una reducción del

73% en el riesgo de progresión o muerte, ratificándose que lorlatinib sigue demostrando una eficacia superior a crizotinib.

Lorlatinib demostró una reducción del 92% en el riesgo de progresión intracraneal evaluada por BICR en la población total (HR, 0,08; IC del 95%, 0,040 a 0,174). A partir del corte inicial de datos del 20 de marzo de 2020, se habían producido un total de 51 (26%) de las 198 muertes requeridas para el análisis final de SG (23 [15%] en el brazo de Lorlatinib y 28 [19%] en el brazo de Crizotinib), y la mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento todavía estaban vivos, por lo que los datos de SG eran inmaduros. El HR para la SG fue de 0,72 (IC del 95%, 0,41 a 1,25), lo que indica una reducción no significativa del 28% en el riesgo de muerte para Lorlatinib en comparación con Crizotinib.

Por último adiciona resúmenes de otros estudios que evaluaron la actividad intracraneal y publicaciones de comparaciones indirectas con otros agentes quimioterapéuticos incluyendo combinaciones con base en platino, pemetrexed y docetaxel.

Con base en la respuesta a auto, la Sala considera que dio respuesta satisfactoria y recomienda aprobar el producto de la referencia la indicación:

#### Indicaciones:

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.**

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir un inhibidor de ALK.**

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Lorlatinib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.**

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para**

la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir un inhibidor de ALK.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a Lorlatinib o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

**Precauciones y advertencias:**

**Hiperlipidemia:** El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

**Efectos sobre el sistema nervioso central:**

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

**Bloqueo auriculoventricular:**

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitorice el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

**Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:**

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una

monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento.

En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento,

se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

#### Aumento de los niveles de lipasa y amilasa:

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 141 días (rango de 1 a 1.091 días) y 138 días (rango de 1 a 1.112 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

#### Hipertensión arterial

Se ha notificado hipertensión arterial en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe vigilar la

tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La tensión arterial se debe controlar después de 2 semanas y posteriormente al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe interrumpir el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y, posteriormente, se debe controlar periódicamente de acuerdo con las recomendaciones nacionales. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Interacciones farmacológicas:

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los

niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado del CYP3A4/5, modafinilo.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimizida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

#### **Fertilidad y embarazo:**

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

#### **Intolerancia a la lactosa:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Sodio en dietas:**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente “exento de sodio”.

**Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad:**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatía periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efectos cognitivos (27,7%), fatiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) y efectos sobre el estado de ánimo (21,0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 7,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 20,0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica, neumonitis y efectos psicóticos.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 476 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A (N=327) y el estudio CROWN (N=149).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

#### Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	Muy frecuentes	18,5	4,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup> Hiperglucemia	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Trastornos psiquiátricos Efectos sobre el estado de ánimo <sup>c</sup> Efectos psicóticos <sup>d</sup>	Muy frecuentes Frecuentes	21,0 6,5	1,5 0,4

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cambios en el estado mental	Frecuentes	2,0	1,7
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Efectos cognitivos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	27,7	2,9
Neuropatía periférica <sup>f</sup>	Muy frecuentes	43,7	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	17,9	0,8
Efectos sobre el habla <sup>g</sup>	Frecuentes	8,2	0,8
<b>Trastornos oculares</b>			
Trastorno de la visión <sup>h</sup>	Muy frecuentes	17,2	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy frecuentes	13,0	6,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Neumonitis <sup>i</sup>	Frecuentes	1,9	0,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	22,9	1,5
Náuseas	Muy frecuentes	17,6	0,8
Estreñimiento	Muy frecuentes	17,4	0,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>j</sup>	Muy frecuentes	13,7	0,2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Muy frecuentes	23,5	0,8
Mialgia <sup>k</sup>	Muy frecuentes	19,3	0,2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>l</sup>	Muy frecuentes	55,7	2,7
Fatiga <sup>m</sup>	Muy frecuentes	27,3	1,3
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de peso	Muy frecuentes	30,9	10,1
Lipasa elevada	Muy frecuentes	12,4	6,9
Amilasa elevada	Muy frecuentes	11,3	2,7
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,8	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

<sup>a</sup> Hipercolesterolemia (Incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

<sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (Incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

<sup>c</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (Incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, trastorno bipolar de tipo I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).

<sup>d</sup> Efectos psicóticos (Incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

<sup>e</sup> Efectos cognitivos (Incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso según el SOC se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC.

<sup>f</sup> Neuropatía periférica (Incluye sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

<sup>g</sup> Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

<sup>h</sup> Trastorno de la visión (Incluye diplopía, fotofobia, ftopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesoplasias).

<sup>i</sup> Neumonitis (Incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).

<sup>j</sup> Erupción (Incluye dermatitis acneliforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

<sup>k</sup> Mialgia (Incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

<sup>l</sup> Edema (Incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

<sup>m</sup> Fatiga (Incluye astenia, fatiga).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<sup>1</sup> Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

<sup>2</sup> Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

<sup>3</sup> Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

<sup>4</sup> Cansancio (incluye astenia, cansancio).

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### ***Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia:***

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se

notificaron en el 81,1% y el 67,2% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 62,8% y el 47,9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de la hipercolesterolemia: 1 a 784 días; rango de la hipertrigliceridemia: 1 a 796 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días, respectivamente.

### ***Efectos sobre el sistema nervioso central:***

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27,7%), efectos

sobre el estado de ánimo (21,0%), efectos sobre el habla (8,2%) y efectos psicóticos (6,5%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,3%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el estado confusional y el trastorno cognitivo (1,7% y 0,8%, respectivamente). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la ansiedad (6,5%), y las reacciones de grado 3 y 4 más frecuentes fueron la irritabilidad y la depresión (0,8 y 0,4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,0%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la disartria, bradilalia y trastorno del habla (0,2% en cada caso). El efecto psicótico de cualquier grado más frecuente fueron alucinaciones (3,7%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0,3% en cada caso). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo, sobre el habla y los efectos psicóticos fue de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo, del habla y de los efectos psicóticos fue de 223, 143, 147 y 74 días, respectivamente.

### ***Hipertensión arterial***

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se notificaron reacciones adversas de hipertensión arterial en el 13% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipertensión arterial en el 6,9% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipertensión arterial fue de 208 días (rango de 1 a 1.028 días). La mediana de la duración de la hipertensión arterial fue de 219 días.

#### ***Hiperglucemia***

Se notificaron reacciones adversas de hiperglucemia en el 9,2% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hiperglucemia en el 6,1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 145 días (rango de 1 a 1.058 días). La mediana de la duración de la hiperglucemia fue de 113 días.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### **Interacciones:**

##### **Interacciones farmacocinéticas:**

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

##### ***Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib:***

- **Inductores del CYP3A4/5**

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC<sub>inf</sub>, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C<sub>máx</sub> en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

- Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una

vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

*Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos*

- Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

- Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

- Sustratos del CYP2C9

-

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

- Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

- Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

#### Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

#### Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.**

**La detección del CPNM positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha mostrado un beneficio. La evaluación del CPNM positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios con competencia demostrada en la técnica específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados de la prueba poco fiables.**

**Posología:**

**La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.**

***Duración del tratamiento:***

**Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.**

***Dosis retrasadas u olvidadas:***

**Si se olvida una dosis de Lorbréna, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.**

***Modificaciones de dosis:***

**Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:**

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

**Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.**

**Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la *tabla 1*.**

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia</b>	
<p>Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)</p>	<p>Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> o aumente la dosis de dicho tratamiento<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup>. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante<sup>p</sup> según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<b>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</b>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>○</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<b>Aumento de amilasa/lipasa</b>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>○</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>○</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave  O  Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
<b>Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente.  Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.

**Hipertensión arterial**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<p>Grado 3 (TAS superior o igual a 160 mmHg o TAD superior o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un antihipertensivo o tratamiento más intensivo que el anterior)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipertensión arterial haya remitido al grado 1 o inferior (TAS inferior a 140 mmHg y TAD inferior a 90 mmHg), a continuación, reanude el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 3 reaparece, interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que remita al grado 1 o inferior y reanude el tratamiento con una dosis reducida.</p> <p>Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión arterial con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta la remisión al grado 1 o inferior, y reanude el tratamiento con una dosis reducida o suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 4 reaparece, suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p><b>Hiperglucemia</b></p>	
<p>Grado 3 o Grado 4 (hiperglucemia crónica superior a 250 mg/dL a pesar de un tratamiento antihiper glucémico óptimo)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hiperglucemia esté controlada adecuadamente, a continuación, reanude el tratamiento con lorlatinib a la siguiente dosis más baja.</p> <p>Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente lorlatinib.</p>
<p><b>Otras reacciones adversas</b></p>	
<p>Grado 1: Leve o Grado 2: Moderado</p>	<p>No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.</p>
<p>Mayor o igual al grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>

***Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5:*** El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

#### **Poblaciones especiales:**

##### ***Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)***

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

##### ***Insuficiencia renal:***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada absoluta (TFGe:  $\geq 30$  mL/min)]. Se recomienda una dosis reducida de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe absoluta:  $< 30$  mL/min), por ejemplo, una dosis inicial de 75 mg una vez al día por vía oral (ver sección 5.2). No se dispone de información para pacientes en diálisis renal.

##### ***Insuficiencia hepática:***

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

##### ***Población pediátrica:***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración:**

Lorbrena se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos

(ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

**Poblaciones especiales:**

*Fertilidad, Embarazo y Lactancia.*

#### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres**

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten embarazarse durante el

tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los

pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos.

#### **Embarazo**

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de lorlatinib en mujeres embarazadas. Lorlatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda utilizar lorlatinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### **Lactancia**

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Lorlatinib no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lorlatinib y durante los 7 días siguientes tras recibir la dosis final.

#### **Fertilidad**

Según los hallazgos de seguridad preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Los hombres deben solicitar asesoramiento para la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

***Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.***

La influencia de lorlatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas ya que los pacientes pueden experimentar efectos sobre el SNC.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

Documentos de Información Para Prescribir (IPP) e inserto versión SmPC\_04abr2022\_v1.0, deben ajustarse al presente concepto.

La Sala recomienda negar la solicitud de la protección de datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 ya que el producto de la referencia es inhibidor de quinasa del linfoma anaplásico (ALK) similar a otros del grupo, al primero de los cuales ya le venció la protección del mencionado Decreto.

Aprobado PGR versión 1 del producto LORBRENA. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### 3.1.1.2. LORBRENA® LORLATINIB 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210581  
Radicado : 20211180559 / 20231076203  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Lorlatinib.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.

LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

**Precauciones y advertencias:**

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 104 días (rango de 29 a 518 días) y 120 días (rango de 15 a 780 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los medicamentos hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

#### Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

#### Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 141 días (rango de 1 a 1.091 días) y 138 días (rango de 1 a 1.112 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

#### Hipertensión arterial

Se ha notificado hipertensión arterial en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe vigilar la

tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La tensión arterial se debe controlar después de 2 semanas y posteriormente al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe interrumpir el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y, posteriormente, se debe controlar periódicamente de acuerdo con las recomendaciones nacionales. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

#### Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado del CYP3A4/5, modafinilo.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

#### Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

### Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".

### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatía periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efectos cognitivos (27,7%), fatiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) y efectos sobre el estado de ánimo (21,0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 7,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 20,0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica, neumonitis y efectos psicóticos.

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 476 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A (N=327) y el estudio CROWN (N=149).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### Tabla 2. Reacciones adversas

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	Muy frecuentes	18,5	4,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup> Hiperglucemia	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	81,1 87,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Trastornos psiquiátricos Efectos sobre el estado de ánimo <sup>c</sup> Efectos psicóticos <sup>d</sup>	Muy frecuentes Frecuentes	21,0 6,5	1,5 0,4

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cambios en el estado mental	Frecuentes	2,0	1,7
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Efectos cognitivos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	27,7	2,9
Neuropatía periférica <sup>f</sup>	Muy frecuentes	43,7	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	17,9	0,6
Efectos sobre el habla <sup>g</sup>	Frecuentes	8,2	0,6
<b>Trastornos oculares</b>			
Trastorno de la visión <sup>h</sup>	Muy frecuentes	17,2	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy frecuentes	13,0	6,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Neumonitis <sup>i</sup>	Frecuentes	1,9	0,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	22,9	1,5
Náuseas	Muy frecuentes	17,6	0,6
Estreñimiento	Muy frecuentes	17,4	0,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>j</sup>	Muy frecuentes	13,7	0,2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Muy frecuentes	23,5	0,8
Mialgia <sup>k</sup>	Muy frecuentes	19,3	0,2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>l</sup>	Muy frecuentes	55,7	2,7
Fatiga <sup>m</sup>	Muy frecuentes	27,3	1,3
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de peso	Muy frecuentes	30,9	10,1
Lipasa elevada	Muy frecuentes	12,4	6,9
Amilasa elevada	Muy frecuentes	11,3	2,7
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,8	0
<p>Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:</p> <p><sup>a</sup> Hipercolesterolemia (Incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).</p> <p><sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (Incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).</p> <p><sup>c</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (Incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, trastorno bipolar de tipo I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).</p> <p><sup>d</sup> Efectos psicóticos (Incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).</p> <p><sup>e</sup> Efectos cognitivos (Incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso según el SOC se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC.</p> <p><sup>f</sup> Neuropatía periférica (Incluye sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).</p> <p><sup>g</sup> Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).</p> <p><sup>h</sup> Trastorno de la visión (Incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).</p> <p><sup>i</sup> Neumonitis (Incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).</p> <p><sup>j</sup> Erupción (Incluye dermatitis acroiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).</p> <p><sup>k</sup> Mialgia (Incluye dolor musculoesquelético, mialgia).</p> <p><sup>l</sup> Edema (Incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).</p> <p><sup>m</sup> Fatiga (Incluye astenia, fatiga).</p>			

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 81,1% y el 67,2% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 62,8% y el 47,9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de la hipercolesterolemia: 1 a 784 días; rango de la hipertrigliceridemia: 1 a 796 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días, respectivamente.

### Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27,7%), efectos sobre el estado de ánimo (21,0%), efectos sobre el habla (8,2%) y efectos psicóticos (6,5%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,3%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el estado confusional y el trastorno cognitivo (1,7% y 0,8%, respectivamente). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la ansiedad (6,5%), y las reacciones de grado 3 y 4 más frecuentes fueron la irritabilidad y la depresión (0,8 y 0,4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,0%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la disartria, bradilalia y trastorno del habla (0,2% en cada caso). El efecto psicótico de cualquier grado más frecuente fueron alucinaciones (3,7%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0,3% en cada caso). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo, sobre el habla y los efectos psicóticos fue de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo, del habla y de los efectos psicóticos fue de 223, 143, 147 y 74 días, respectivamente.

### Hipertensión arterial

Se notificaron reacciones adversas de hipertensión arterial en el 13% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipertensión arterial en el 6,9% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipertensión arterial fue de 208 días (rango de 1 a 1.028 días). La mediana de la duración de la hipertensión arterial fue de 219 días.

### Hiperglucemia

Se notificaron reacciones adversas de hiperglucemia en el 9,2% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hiperglucemia en el 6,1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 145 días (rango de 1 a 1.058 días). La mediana de la duración de la hiperglucemia fue de 113 días.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

### **Interacciones:**

#### Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

#### *Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib*

- Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC<sub>inf</sub>, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C<sub>máx</sub> en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

- Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABC<sub>inf</sub> media de lorlatinib en un 42% y la C<sub>máx</sub> en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir,

y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

#### *Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos*

- Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

- Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

- Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

- Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un

sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

- Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

#### Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

#### Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

La detección del CPNM positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha mostrado un beneficio. La evaluación del CPNM positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios con competencia demostrada en la técnica específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados de la prueba poco fiables.

### Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

### *Duración del tratamiento*

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

### *Dosis retrasadas u olvidadas*

Si se olvida una dosis de Lorbrena, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

### *Modificaciones de dosis*

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia</b>	
<p>Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)</p> <p>○</p> <p>Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)</p>	<p>Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.</p>

<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> o aumente la dosis de dicho tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p><b>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</b></p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p><b>Aumento de amilasa/lipasa</b></p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p><b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b></p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave  O  Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
<b>Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente.  Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
<b>Hipertensión arterial</b>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 3 (TAS superior o igual a 160 mmHg o TAD superior o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un antihipertensivo o tratamiento más intensivo que el anterior)	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que la hipertensión arterial haya remitido al grado 1 o inferior (TAS inferior a 140 mmHg y TAD inferior a 90 mmHg), a continuación, reanude el tratamiento con lortatinib a la misma dosis.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 3 reaparece, interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que remita al grado 1 o inferior y reanude el tratamiento con una dosis reducida.</p> <p>Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión arterial con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p>
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada)	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta la remisión al grado 1 o inferior, y reanude el tratamiento con una dosis reducida o suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 4 reaparece, suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p>
<b>Hiper glucemia</b>	
Grado 3 o Grado 4 (hiperglucemia crónica superior a 250 mg/dL a pesar de un tratamiento antihiper glucémico óptimo)	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que la hiperglucemia esté controlada adecuadamente, a continuación, reanude el tratamiento con lortatinib a la siguiente dosis más baja.</p> <p>Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente lortatinib.</p>
<b>Otras reacciones adversas</b>	
Grado 1: Leve o Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lortatinib a un nivel de dosis reducido.
<p>Abreviaturas: SNC = sistema nervioso central; CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos; TAD = tensión arterial diastólica; ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EEUU; TAS = tensión arterial sistólica; LSN = límite superior de la normalidad.</p> <p><sup>a</sup> Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.</p> <p><sup>b</sup> El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.</p>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### *Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5*

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

### Poblaciones Especiales:

#### *Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)*

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años.

No se dispone de datos

### Forma de administración: Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

### **Poblaciones especiales:**

#### *Fertilidad, Embarazo y Lactancia.*

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten embarazarse durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos.

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de lorlatinib en mujeres embarazadas. Lorlatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda utilizar lorlatinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Lorlatinib no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lorlatinib y durante los 7 días siguientes tras recibir la dosis final.

### Fertilidad

Según los hallazgos de seguridad preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Los hombres deben solicitar asesoramiento para la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

### *Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.*

La influencia de lorlatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas ya que los pacientes pueden experimentar efectos sobre el SNC.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023000170 emitido mediante Acta 21 de 2021 Numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia

**CONCEPTO:** El interesado allega respuesta al auto del Acta No. 21 de 2021, numeral 3.1.1.5 para el producto **Lorbrena® 100 mg tabletas recubiertas, principio activo lorlatinib**, en la indicación: “**Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: - Alectinib o Ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - Crizotinib y al menos otro TKI ALK**”. Argumenta que el producto lorlatinib se encuentra aprobado desde el año 2018 en más de 80 países del mundo en la indicación solicitada.

En cuanto a la solicitud de aportar datos publicados de una comparación directa con otros inhibidores de tirosina-quinasa de ALK, aporta información de mismo estudio fase I/II (B7461001) en el que se evaluó varias cohortes de pacientes que habían recibido previamente crizotinib como tratamiento estándar y otras terapias inhibitoras de tirosina quinasa ALK de segunda generación, y debido a la solicitud de uso de lorlatinib en segunda línea no era factible realizar estudios de comparación directa.

Adicionalmente presenta resultados del estudio B7461001 fase 2, el cual evaluó 6 cohortes de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) según el número y tipos de tratamientos previos. Todos los pacientes recibieron lorlatinib 100 mg día en ciclos de 21 días y el desenlace principal fue la tasa de respuesta global (TRG) y tasa de respuesta intracraneal.

La cohorte EXP-1 incluyó 30 pacientes con CPNM ALK positivos que no habían recibido ningún tratamiento previo. La cohorte EXP-2 incluyó 27 pacientes con

recaída que recibieron quimioterapia previa en primera línea. La cohorte EXP-3A con 32 pacientes con recaída que recibieron crizotinib en primera línea. Cohorte EXP-3B con 28 pacientes que recibieron algún inhibidor de tirosina quinasa diferente a crizotinib con o sin quimioterapia. Cohorte EXP-4 con 66 pacientes que recibieron dos terapias previas con o sin quimioterapia y cohorte EXP-5 con 46 pacientes que recibieron tres líneas de inhibidores de la tirosina quinasa con o sin quimioterapia. Los resultados encontrados fueron “TRG de 47% (2% respuesta completa y 45% respuesta parcial) y tras una mediana de seguimiento de 7.0 meses la TRG del lorlatinib post-crizotinib fue del 73%. En este grupo la sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 11.1 meses y la mediana de duración de la respuesta (DoR) no se alcanzó. Los principales eventos adversos en todos los pacientes fueron la hipercolesterolemia (224 pacientes/81% y 43/16% grado 3-4) y la hipertrigliceridemia (166 pacientes/60% y 43/16% grado 3-4). Diez y nueve pacientes de 275 tuvieron eventos adversos graves (7%) y 7 (3%) suspendieron el tratamiento de forma permanente por toxicidad relacionada al tratamiento. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento”.

Con respecto a los eventos adversos los datos de seguimiento de 20 meses del mismo estudio encuentra que no se presentaron eventos adversos (EA) grado 5 asociados al tratamiento. Al revisar el conjunto de los estudios B7461001 y B7461006 encuentra que los EA grado 3 fueron del 16.8%, grado 4 < del 2% y grado 5 <6.3%. Adicionalmente PBRER/PSUR que muestra el perfil de seguridad sin otros datos de preocupación.

En relación con resultados finales del estudio B7461001 informa que los resultados presentados corresponden al corte del 15 de marzo de 2017 con análisis maduro de la variable principal tasa de respuesta objetiva (TRG).

En la respuesta auto el interesado solicita agregar la indicación “ LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK”.

como soporte trae el estudio CROWN (B7461006 [NCT03052608]) es un estudio fase 3 en curso, multicéntrico, multinacional, abierto, aleatorizado, que evalúa Lorlatinib versus Crizotinib en monoterapia para tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo.

El estudio cumplió su objetivo primario de demostrar una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP (objetivo primario) evaluada por BICR en el brazo de Lorlatinib en comparación con Crizotinib. corte actualizada al 20 de septiembre de 2021, la mediana de duración del seguimiento para la SLP fue de 36,7 meses en el brazo de Lorlatinib y de 29,3 meses en el brazo de crizotinib.

Se demostró una mejoría numéricamente mayor y clínicamente significativa en la SLP evaluada por BICR en el brazo de Lorlatinib en comparación con crizotinib. No se alcanzó la mediana de SLP evaluada por BICR (IC del 95%, NA a NA) en el brazo de Lorlatinib y fue de 9,3 meses en el brazo de crizotinib (IC del 95%, 7,6 a 11,1). El HR

para la SLP fue de 0,27 (IC del 95%, 0,184 a 0,388), lo que indica una reducción del 73% en el riesgo de progresión o muerte, ratificándose que lorlatinib sigue demostrando una eficacia superior a crizotinib.

Lorlatinib demostró una reducción del 92% en el riesgo de progresión intracraneal evaluada por BICR en la población total (HR, 0,08; IC del 95%, 0,040 a 0,174). A partir del corte inicial de datos del 20 de marzo de 2020, se habían producido un total de 51 (26%) de las 198 muertes requeridas para el análisis final de SG (23 [15%] en el brazo de Lorlatinib y 28 [19%] en el brazo de Crizotinib), y la mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento todavía estaban vivos, por lo que los datos de SG eran inmaduros. El HR para la SG fue de 0,72 (IC del 95%, 0,41 a 1,25), lo que indica una reducción no significativa del 28% en el riesgo de muerte para Lorlatinib en comparación con Crizotinib.

Por último adiciona resúmenes de otros estudios que evaluaron la actividad intracraneal y publicaciones de comparaciones indirectas con otros agentes quimioterapéuticos incluyendo combinaciones con base en platino, pemetrexed y docetaxel.

Con base en la respuesta a auto, la Sala considera que dio respuesta satisfactoria y recomienda aprobar el producto de la referencia la indicación:

#### Indicaciones:

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.**

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir un inhibidor de ALK.**

#### Composición:

**Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Lorlatinib.**

**Forma farmacéutica: Tableta recubierta**

#### Indicaciones:

**LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK.**

LORBRENA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir un inhibidor de ALK.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

**Precauciones y advertencias:**

#### Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 104 días (rango de 29 a 518 días) y 120 días (rango de 15 a 780 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los medicamentos hipolipemiantes, si está indicado.

#### Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

#### Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

#### Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento.

En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

#### Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 141 días (rango de 1 a 1.091 días) y 138 días (rango de 1 a 1.112 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

#### Hipertensión arterial

Se ha notificado hipertensión arterial en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe vigilar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib. La tensión arterial se debe controlar después de 2 semanas y posteriormente al menos una vez al mes durante el tratamiento con lorlatinib. Se debe interrumpir el uso de lorlatinib y

reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

### Hiperglucemia

Se ha producido hiperglucemia en pacientes tratados con lorlatinib. Se debe evaluar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y, posteriormente, se debe controlar periódicamente de acuerdo con las recomendaciones nacionales. Se debe suspender el uso de lorlatinib y reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo permanentemente en función de la gravedad.

### Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado. No se observaron cambios clínicamente significativos en las pruebas de función hepática en sujetos sanos después de recibir una combinación de lorlatinib con el inductor moderado del CYP3A4/5, modafinilo.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

### Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento. A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos

35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

### Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente “exento de sodio”.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatía periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efectos cognitivos (27,7%), fatiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) y efectos sobre el estado de ánimo (21,0%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 7,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron los efectos cognitivos y la neumonitis.

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 20,0% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,2% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos, neuropatía periférica, neumonitis y efectos psicóticos.

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 476 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A (N=327) y el estudio CROWN (N=149).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada

grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2. Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Anemia	Muy frecuentes	18,5	4,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hipercolesterolemia <sup>a</sup> Hipertrigliceridemia <sup>b</sup> Hiperglucemia	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes	81,1 67,2 9,2	18,3 19,3 3,2
Trastornos psiquiátricos Efectos sobre el estado de ánimo <sup>c</sup> Efectos psicóticos <sup>d</sup>	Muy frecuentes Frecuentes	21,0 6,5	1,5 0,4

Cambios en el estado mental	Frecuentes	2,0	1,7
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Efectos cognitivos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	27,7	2,9
Neuropatía periférica <sup>f</sup>	Muy frecuentes	43,7	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	17,9	0,8
Efectos sobre el habla <sup>g</sup>	Frecuentes	8,2	0,8
<b>Trastornos oculares</b>			
Trastorno de la visión <sup>h</sup>	Muy frecuentes	17,2	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	Muy frecuentes	13,0	6,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Neumonitis <sup>i</sup>	Frecuentes	1,9	0,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuentes	22,9	1,5
Náuseas	Muy frecuentes	17,6	0,8
Estreñimiento	Muy frecuentes	17,4	0,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>j</sup>	Muy frecuentes	13,7	0,2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	Muy frecuentes	23,5	0,8
Mialgia <sup>k</sup>	Muy frecuentes	19,3	0,2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema <sup>l</sup>	Muy frecuentes	55,7	2,7
Fatiga <sup>m</sup>	Muy frecuentes	27,3	1,3
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aumento de peso	Muy frecuentes	30,9	10,1
Lipasa elevada	Muy frecuentes	12,4	6,9
Amilasa elevada	Muy frecuentes	11,3	2,7
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,8	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

<sup>a</sup> Hipercolesterolemia (Incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

<sup>b</sup> Hipertrigliceridemia (Incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

<sup>c</sup> Efectos sobre el estado de ánimo (Incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, trastorno bipolar de tipo I, estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, ataque de pánico, cambio de personalidad, estrés).

<sup>d</sup> Efectos psicóticos (Incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

<sup>e</sup> Efectos cognitivos (Incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso según el SOC se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos según el SOC.

<sup>f</sup> Neuropatía periférica (Incluye sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

<sup>g</sup> Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

<sup>h</sup> Trastorno de la visión (Incluye diplopía, fotofobia, ftopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesoplasias).

<sup>i</sup> Neumonitis (Incluye enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonitis).

<sup>j</sup> Erupción (Incluye dermatitis acneliforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

<sup>k</sup> Mialgia (Incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

<sup>l</sup> Edema (Incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

<sup>m</sup> Fatiga (Incluye astenia, fatiga).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 81,1% y el 67,2% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 62,8% y el 47,9% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de la hipercolesterolemia: 1 a 784 días; rango de la hipertrigliceridemia: 1 a 796 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 451 y 427 días, respectivamente.

### Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (27,7%), efectos sobre el estado de ánimo (21,0%), efectos sobre el habla (8,2%) y efectos psicóticos (6,5%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,3%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el estado confusional y el trastorno cognitivo (1,7% y 0,8%, respectivamente). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la ansiedad (6,5%), y las reacciones de grado 3 y 4 más frecuentes fueron la irritabilidad y la depresión (0,8 y 0,4%, respectivamente). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,0%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron la disartria, bradilalia y trastorno del habla (0,2% en cada caso). El efecto psicótico de cualquier grado más frecuente fueron alucinaciones (3,7%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron alucinaciones, alucinaciones auditivas y alucinaciones visuales (0,3% en cada caso). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo, sobre el habla y los efectos psicóticos fue de 109, 43, 49 y 23 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo, del habla y de los efectos psicóticos fue de 223, 143, 147 y 74 días, respectivamente.

### Hipertensión arterial

Se notificaron reacciones adversas de hipertensión arterial en el 13% de los pacientes del

estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipertensión arterial en el 6,9% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipertensión arterial fue de 208 días (rango de 1 a 1.028 días). La mediana de la duración de la hipertensión arterial fue de 219 días.

### Hiperglucemia

Se notificaron reacciones adversas de hiperglucemia en el 9,2% de los pacientes del estudio A y del estudio CROWN (B7461006). De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hiperglucemia en el 6,1% de los pacientes (ver sección 4.4). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 145 días (rango de 1 a 1.058 días). La mediana de la duración de la hiperglucemia fue de 113 días.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

### Interacciones:

#### Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

#### Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

- Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC<sub>inf</sub>, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C<sub>máx</sub> en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

- **Inhibidores del CYP3A4/5**

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

*Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos*

- **Sustratos del CYP3A4/5**

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

- **Sustratos del CYP2B6**

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

- **Sustratos del CYP2C9**

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

- Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

- Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

### Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

### Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden

descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

La detección del CPNM positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con lorlatinib ya que estos son los únicos pacientes en los que se ha mostrado un beneficio. La evaluación del CPNM positivo para ALK debe ser realizada por laboratorios con competencia demostrada en la técnica específica que se utiliza. La realización inadecuada de la técnica utilizada puede dar lugar a resultados de la prueba poco fiables.

#### **Posología**

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

#### ***Duración del tratamiento***

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

#### ***Dosis retrasadas u olvidadas***

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### ***Modificaciones de dosis***

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
<b>Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia</b>	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiente <sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> o aumente la dosis de dicho tratamiento<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup>. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante<sup>b</sup> según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p><b>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</b></p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p><b>Aumento de amilasa/lipasa</b></p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p><b>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</b></p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa <sup>a</sup>	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave  O  Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
<b>Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)</b>	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente.  Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.

**Hipertensión arterial**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<p>Grado 3 (TAS superior o igual a 160 mmHg o TAD superior o igual a 100 mmHg; intervención médica indicada; más de un antihipertensivo o tratamiento más intensivo que el anterior)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que la hipertensión arterial haya remitido al grado 1 o inferior (TAS inferior a 140 mmHg y TAD inferior a 90 mmHg), a continuación, reanude el tratamiento con lortatinib a la misma dosis.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 3 reaparece, interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que remita al grado 1 o inferior y reanude el tratamiento con una dosis reducida.</p> <p>Si no se puede lograr un control adecuado de la hipertensión arterial con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p>
<p>Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales, Intervención urgente indicada)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta la remisión al grado 1 o inferior, y reanude el tratamiento con una dosis reducida o suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p> <p>Si la hipertensión arterial de grado 4 reaparece, suspenda permanentemente el tratamiento con lortatinib.</p>
<p><b>Hiperglucemia</b></p>	
<p>Grado 3 o Grado 4 (hiperglucemia crónica superior a 250 mg/dL a pesar de un tratamiento antihiperglucémico óptimo)</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que la hiperglucemia esté controlada adecuadamente, a continuación, reanude el tratamiento con lortatinib a la siguiente dosis más baja.</p> <p>Si no se puede lograr un control hiperglucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, suspenda permanentemente lortatinib.</p>
<p><b>Otras reacciones adversas</b></p>	
<p>Grado 1: Leve o Grado 2: Moderado</p>	<p>No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.</p>
<p>Mayor o igual al grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lortatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lortatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Abreviaturas: SNC = sistema nervioso central; CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos; TAD = tensión arterial diastólica; ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EEUU; TAS = tensión arterial sistólica; LSN = límite superior de la normalidad.</p> <p><sup>a</sup> Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.</p> <p><sup>b</sup> El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres étilicos de ácidos grasos omega-3.</p>	

### ***Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5***

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

### **Poblaciones Especiales:**

#### ***Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)***

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

#### ***Insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal

leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### ***Insuficiencia hepática***

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o

grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lorlatinib en pacientes pediátricos menores de 18 años.  
No se dispone de datos

### Forma de administración: Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

### Poblaciones especiales:

#### *Fertilidad, Embarazo y Lactancia.*

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten embarazarse durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos.

### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de lorlatinib en mujeres embarazadas. Lorlatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se recomienda utilizar lorlatinib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si lorlatinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede

excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Lorlatinib no debe utilizarse durante la lactancia. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lorlatinib y durante los 7 días siguientes tras recibir la dosis final.

### Fertilidad

Según los hallazgos de seguridad preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib (ver sección 5.3). Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Los hombres deben solicitar asesoramiento para la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

### *Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.*

La influencia de lorlatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas ya que los pacientes pueden experimentar efectos sobre el SNC.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

Documentos de Información Para Prescribir (IPP) e inserto versión SmPC\_04abr2022\_v1.0, deben ajustarse al presente concepto.

La Sala recomienda negar la solicitud de la protección de datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 ya que el producto de la referencia es inhibidor de quinasas del linfoma anaplásico (ALK) similar a otros del grupo, al primero de los cuales ya le venció la protección del mencionado Decreto.

Aprobado PGR versión 1 del producto LORBRENA. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### 3.1.2. Medicamentos biológicos

#### 3.1.2.1 EPKINLY™ 60mg/mL

Expediente : 20250453  
Radicado : 20231063987  
Fecha : 14/03/2023  
Interesado : ABBVIE S.A.S.

#### Composición:

Ingredientes	Cantidad por mL	Función	Estándar de calidad
Epcoritamab	60.0 mg	Ingrediente activo	propia

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

#### Indicaciones:

Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

**Contraindicaciones:** Ninguna

#### Precauciones y advertencias:

##### Síndrome de liberación de citoquinas

Se han producido casos de síndrome de liberación de citoquinas, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. Los signos y síntomas más frecuentes del SLC incluyen pirexia, hipotensión e hipoxia. Otros signos y síntomas del SLC observados en más de dos pacientes incluyen escalofríos, taquicardia, dolor de cabeza y disnea.

La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde la dosis de epcoritamab más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días). La mediana del tiempo hasta la aparición después de la primera dosis completa fue de 20,6 horas (rango: de 0,5 a 7 días). La mayoría de los eventos de SLC ocurrieron en el ciclo 1 y estuvieron asociados con la primera dosis completa de epcoritamab. La mediana de la duración del SLC fue de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2 días (rango: de 1 a 27 días). Administre corticoesteroides preventivos para mitigar el riesgo de SLC [consulte Posología y administración (3.1)].

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de SLC después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico.

Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de SLC durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de SLC, inicie la administración de tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides, según corresponda. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC, e indíqueles que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Según la gravedad del cuadro, el manejo terapéutico del SLC puede requerir que el tratamiento con epcoritamab se retrase temporalmente o se interrumpa por completo [consulte Posología y administración (3.1, 3.3)].

#### Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han producido casos de ICANS, incluido un evento mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. El ICANS puede manifestarse como afasia, nivel alterado de conciencia, deterioro de las habilidades cognitivas, debilidad motriz, convulsiones y edema cerebral.

La mediana del tiempo hasta la aparición del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (día 1 del ciclo 1) fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). La mayoría de los casos de ICANS ocurrieron dentro del ciclo 1 del tratamiento con epcoritamab, pero algunos tuvieron aparición tardía. La mediana de la duración del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días). La aparición del ICANS puede ser concurrente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia de SLC.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico.

Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de ICANS durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, se debe iniciar tratamiento con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivos no sedantes, según corresponda. [Consulte Posología y administración (3.3)]. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS, y explique que la aparición de los eventos puede retrasarse. Indique a los pacientes que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento.

Retrase o interrumpa el tratamiento con epcoritamab según lo recomendado [Posología y administración (3.1, 3.3)].

### Infecciones graves

El tratamiento con [epcoritamab] puede provocar un mayor riesgo de infecciones. Se han observado infecciones graves, incluidas infecciones mortales y reactivación viral, en pacientes tratados con [epcoritamab] en estudios clínicos. Los tipos más frecuentes de infecciones graves observadas con [epcoritamab] fueron neumonía, sepsis, COVID-19, neumonía por COVID-19, celulitis, bacteriemia, choque séptico e infección de las vías respiratorias superiores. No se puede excluir una relación causal entre estos informes y [epcoritamab].

Evite la administración de [epcoritamab] en pacientes con infecciones sistémicas activas de importancia clínica. Según corresponda, administre antibióticos preventivos y considere realizar pruebas de vigilancia para detectar reactivaciones virales durante el tratamiento con [epcoritamab] [Posología y administración (3.1)].

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones, y trate de acuerdo con las directrices y la práctica estándar/locales.

### 5.4 Inmunización

No se deben administrar inmunizaciones elaboradas con microbios vivos y/o inmunizaciones elaboradas con microbios vivos atenuadas de manera concomitante con [epcoritamab]. No se han realizado estudios en pacientes que hayan recibido inmunizaciones elaboradas con microbios vivos.

### **Reacciones adversas:**

#### Experiencia en estudios clínicos

#### EPCORE™ NHL-1

La seguridad de [epcoritamab] se evaluó en un estudio no aleatorizado de un solo brazo en 167 pacientes con LBCL en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, el cual incluyó a todos los pacientes que se inscribieron en la dosis de 48 mg y recibieron al menos una dosis de [epcoritamab].

La mediana de la duración de la exposición a [epcoritamab] fue de 3,7 meses (rango: 0 a 20 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37 % de los pacientes; la reacción adversa grave más frecuente ( $\geq 10\%$ ) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31 %). Un paciente (0,6 %) presentó una reacción adversa mortal (ICANS)

Se produjeron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos en el 1 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a SLC o ICANS ocurrió en 1 paciente (cada uno).

Retrasos de la administración de la dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la administración de la dosis ( $\geq 3\%$ ) fueron SLC (7,2%), neutropenia (4,8%), pirexia (3,0%) y trombocitopenia (3,0 %).

En la Tabla 5, se proporcionan las reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractario. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, la tasa y la frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $1\geq /10$ ), frecuente ( $1\geq /100$  a  $1\geq /10$ ), poco frecuente ( $1\geq /1000$  a  $1\geq /100$ ), rara ( $1\geq /10000$  a  $1\geq /1000$ ), muy rara ( $1\geq /10000$ ), desconocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

*Tabla 5:* Reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractarios tratados con epcoritamab en el estudio EPCORE NHL-1

Reacción adversa por sistema corporal	Epcoritamab N = 167		
	Todos los grados Frecuencia	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuente	29	22
Anemia <sup>b</sup>	Muy frecuente	19	10
Trombocitopenia <sup>c</sup>	Muy frecuente	15	7,2

<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	Muy frecuente	20	1,2
Diarrea	Muy frecuente	20	0
Vómitos	Muy frecuente	12	0,6
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>d</sup>	Muy frecuente	30	0
Pirexia <sup>e</sup>	Muy frecuente	23	0
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	50	2,4 <sup>g</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	1,8	1,8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	Muy frecuente	13	0,6
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)	Frecuente	6,0	0,6
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>f</sup>	Frecuente	7,8	0
Prurito	Frecuente	6,6	0
<p>Los eventos se calificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 5.0.</p> <p>Los eventos de SLC se calificaron mediante los criterios de consenso de la ASTCT (Lee et. al., 2019)</p> <p><sup>a</sup> La neutropenia incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia febril.</p> <p><sup>b</sup> La anemia incluye anemia y disminución de la ferritina sérica.</p> <p><sup>c</sup> La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.</p> <p><sup>d</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección, hematomas en el lugar de la inyección y masa en el lugar de la inyección.</p>			

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<sup>e</sup> La pirexia incluye pirexia y aumento de la temperatura corporal.  
<sup>f</sup> La erupción incluye erupción pustular, erupción, erupción eritematosa y erupción maculopapular.  
<sup>g</sup> No se reportaron eventos de SLC de grado 4 o 5.

Experiencia luego de la comercialización: N/D

### **Reacciones adversas:**

#### Importantes

#### Síndrome de liberación de citoquinas:

Ocurrieron casos de SLC de cualquier grado en el 50 % (84/167) de los pacientes tratados con [epcoritamab]. La incidencia del de grado 1 fue del 31 % (52/167), del de grado 2 fue del 17 % (28/167) y del de grado 3 fue del 2,4 % (4/167). La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde la dosis de [epcoritamab] más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días). El SLC se resolvió en el 98,8 % de los pacientes, y la mediana de la duración de los eventos de SLC fue de 2 días (rango de 1 a 27 días).

Los signos y síntomas más frecuentes del SLC incluyeron pirexia 50% (83/167), hipotensión 16 % (26/167) e hipoxia 9,6 % (16/167). Otros signos y síntomas del SLC en más de dos pacientes incluyeron escalofríos (4,8 %), taquicardia (incluida la taquicardia sinusal [7,8 %]), dolor de cabeza (13 %) y disnea (7,8 %). Además de la administración de corticoesteroides, se utilizó tocilizumab para manejar el evento de SLC en el 15 % de los pacientes.

#### Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS):

Ocurrieron casos de ICANS en el 6 % de los pacientes tratados con [epcoritamab]; el 4,2 % presentó de grado 1 y el 1,2 % presentó de grado 2. Un paciente (0,6 %) presentó un evento de ICANS de grado 5 (mortal). La mediana del tiempo hasta la primera aparición de ICANS desde el inicio del tratamiento con [epcoritamab] fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 90 % (9/10) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana del tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días).

#### Infecciones graves:

Se produjeron infecciones graves en el 16 % de los pacientes tratados con [epcoritamab]. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía (2,4 %), sepsis (2,4 %), COVID-19 (1,8 %), neumonía por COVID-19 (1,8 %), celulitis (1,8 %), bacteriemia (1,2%), choque séptico (1,2 %) e infección de las vías respiratorias superiores (1,2 %). Infecciones graves mortales ocurrieron en 4 (2,4%) pacientes.

#### Inmunogenicidad:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Epcoritamab tiene el potencial de inducir anticuerpos contra el fármaco (ADA, en sus siglas en inglés). La incidencia de anticuerpos contra epcoritamab fue baja, y todos los pacientes positivos tuvieron valores bajos ( $\geq 1$  en el 0.6% [1/158]). Debido a la baja cantidad de pacientes con ADA, un análisis significativo del efecto de los ADA sobre la seguridad es limitado (consulte Farmacocinética en poblaciones especiales [12.4]).

#### Anormalidades de laboratorio

Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoraron desde el período inicial informadas en al menos el 10 % de los pacientes con LBCL en el estudio EPCORE NHL-1 fueron disminución del recuento de linfocitos (78 %), disminución del recuento de neutrófilos (31 %), disminución de hemoglobina (13 %) y disminución de plaquetas (13 %).

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con epcoritamab.

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

#### Dosis recomendada y premedicación

Epcoritamab se administra solamente por inyección subcutánea (SC). Epcoritamab debe ser administrado por un profesional sanitario autorizado.

Se administra epcoritamab de acuerdo con el siguiente cronograma en ciclos de 28 días.

*Tabla 1: Cronograma de administración de las dosis O*

	Ciclo 1				Ciclos 2 y 3				Ciclos 4 a 9		Ciclos 10 +
<b>Día del ciclo</b>	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15
<b>Dosis de epcoritamab (mg)*</b>	0,16	0,8	4	4	4	4	4	4	4	4	48
* 0,16 mg es una dosis inicial, 0,8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.											

Administre epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Premedicación y profilaxis

Epcoritamab se debe administrar a pacientes adecuadamente hidratados.

Los detalles sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Premedicación para epcoritamab

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1	Todos los pacientes	Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 30 y 120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab</li> <li>Y durante tres días consecutivos después de cada administración semanal de [epcoritamab] en el ciclo 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhidramina (50 mg por vía oral o IV) o equivalente</li> <li>Acetaminofén (entre 650 y 1000 mg por vía oral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 30 y 120 minutos antes de la administración de epcoritamab</li> </ul>

Ciclo 2 en adelante	Pacientes que presentaron SLC de grado 2 o 3ª con administración de dosis previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 30 y 120 minutos antes de la siguiente administración de [epcoritamab] después de un evento de SLC de grado 2 o 3ª</li> <li>• Y durante tres días consecutivos después de la siguiente administración de [epcoritamab], hasta que [epcoritamab] se administre sin eventos de SLC posteriores de grado 2 o superior</li> </ul>
* Se suspenderá de manera permanente la administración de [epcoritamab] si un paciente tiene un evento de SLC de grado 4.			

Se recomienda enfáticamente la prevención contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y las infecciones por virus del herpes, especialmente durante la administración concomitante de corticoesteroides.

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de SLC y síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés) después de la administración de [epcoritamab] durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico. Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de SLC o ICANS durante al menos 24 horas. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el SLC y el ICANS, y sobre la necesidad de solicitar atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas en cualquier momento (consulte Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2]).

#### **Omisión o retraso de la dosis**

Se requiere un nuevo ciclo inicial (idéntico al ciclo 1 con profilaxis estándar para SLC):

- Si hay más de 8 días entre la dosis inicial (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg); o
- Si hay más de 14 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la primera dosis completa (48 mg); o
- Si hay más de 6 semanas entre las dosis completas (48 mg).

Después del nuevo ciclo inicial, el paciente debe retomar el tratamiento con el día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el cual se retrasó la dosis).

### Modificaciones de la dosis y manejo terapéutico de las reacciones adversas

#### Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Los pacientes tratados con [epcoritamab] pueden presentar SLC. Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha de SLC, maneje el evento de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Los pacientes que presentan SLC se deben monitorear con mayor frecuencia durante las siguientes administraciones programadas de [epcoritamab].

Tabla 3: Orientación sobre la clasificación y el manejo del SLC

Grado <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de [epcoritamab]
<b>Grado 1</b> • Fiebre (temperatura $\geq 38$ °C) sin hipotensión ni hipoxia	<b>Tratamiento anticitoquinas:</b> Considere el tratamiento anticitoquinas en ciertos casos, p. ej., edad avanzada, alta carga tumoral, células tumorales circulantes, fiebre refractaria al tratamiento con antipiréticos. 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV en un período de 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.  En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab,	Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.

	<p>anakinra). Consulte la <b>Tabla 4.</b></p> <p><b>Corticoesteroides</b> En caso de ICANS simultáneo, se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides. Considere usar de 10 a 20 mg de dexametasona por día (o equivalente).</p>	
<p><b>Grado 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión que no requiere vasopresores</li> </ul> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo (<math>\leq 6</math> l/minuto) u oxígeno indirecto (<i>blow-by</i>)</li> </ul>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas:</b> 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4.</b></p> <p><b>Corticoesteroides:</b> En caso de ICANS simultáneo, se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides. Considere usar de 10 a 20 mg de dexametasona por día (o equivalente).</p>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<p><b>Grado 3*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas</b></p> <p>8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea</p>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión que requiere 1 vasopresor con o sin vasopresina</li> </ul> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia que requiere cánula nasal de alto flujo (&gt;6 l/minuto), mascarilla respiratoria, mascarilla con reservorio o mascarilla tipo Venturi</li> </ul>	<p>necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4</b>.</p> <p><b>Corticoesteroides:</b> Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p>	
<p><b>Grado 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p> <p>Hipotensión que requiere <math>\geq 2</math> vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoxia que requiere respiración artificial con presión positiva (p. ej., presión positiva continua [CPAP, en sus siglas en inglés], bipresión positiva [BiPAP, en sus siglas en inglés], intubación y ventilación mecánica)</li> </ul>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas</b></p> <p>8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4</b>.</p> <p><b>Corticoesteroides</b> Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie</p>	<p>Interrupción permanente de [epcoritamab]</p>
	<p>tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<sup>1</sup> SLC calificado de acuerdo con los criterios de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT, en sus siglas en inglés) (Lee et al., 2019).

<sup>a</sup> Si se produce SLC de grado 2 o 3 con la segunda dosis completa o posterior, administre la profilaxis para SLC con cada dosis posterior hasta que se administre la dosis de [epcoritamab] sin un evento de SLC posterior (de cualquier grado).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés)

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS. Descarte otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha ICANS, se lo debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4: Orientación sobre clasificación y manejo del ICANS

Grado <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de [epcoritamab]
<b>Grado 1</b>	<p>10 mg de dexametasona IV cada 12 horas</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u> Sin SLC simultáneo: No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p>SLC simultáneos: Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento.
<b>Grado 2</b>	De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 12 horas	Interrumpa la administración de [epcoritamab]

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas:</u>  <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	<p>hasta la resolución del evento.</p>
<b>Grado 3</b>	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas:</u>  <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas:</p>	<p><b>Primer episodio:</b>  retrase la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento.</p> <p><b>Segundo episodio:</b>  interrumpa la administración de [epcoritamab] de manera</p>
	<p>Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> </ul>	<p>permanente.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	
<b>Grado 4</b>	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas:</u>  <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] de manera permanente.</p>
<p><sup>1</sup> ICANS calificado de acuerdo con la clasificación de consenso de la ASTCT del ICANS (Lee et al., 2019)</p>		

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231063987
- IPP versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231063987

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231063987 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo epcoritamab en presentación 60mg/mL solución inyectable (EPKINLY™) en la indicación epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”. Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231063987. También solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

Como soporte clínico presenta estudios preclínicos acordes con la naturaleza del principio activo, sin que hayan surgido señales de seguridad diferentes a las inherentes a un anticuerpo monoclonal.

La seguridad y la eficacia de epcoritamab en sujetos con DLBCL maduro en recidiva, progresivo y/o refractario que habían recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos se basan en los resultados del estudio clínico fundamental NCT03625037 (GCT3013-01), un estudio en curso, global, de un solo brazo, de fase 1/2, diseñado para evaluar a epcoritamab como monoterapia en la población prevista, de múltiples cohortes. El estudio incluye una parte de aumento escalonado de la dosis y otra de expansión.

Los datos de eficacia fundamentales proceden de la cohorte de expansión de aNHL (linfoma no Hodgkin de células B agresivo); esta cohorte representa el conjunto de análisis primario de eficacia y consistió en 157 sujetos con LBCL (linfoma de células B grandes), que incluyó a 139 (88.5 %) sujetos con DLBCL, 9 (5.7 %) sujetos con HGBCL (linfoma de células B de grado alto), 5 (3.2 %) sujetos con FL (linfoma folicular) grado 3B y 4 (2.5 %) sujetos con PMBCL (linfoma mediastinal primario de células B) al entrar al estudio.

El estudio excluyó pacientes con linfoma con afectación del sistema nervioso central (SNC) o tratamiento previo con trasplante alogénico de células madre (TPH) o trasplante de órgano sólido o enfermedades infecciosas crónicas en curso o cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada o un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min o alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad o fracción de eyección cardiaca inferior al 45% o enfermedad cardiovascular de significancia clínica.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano y evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) que fue de 61.9% (95% CI: 53.3, 70.0). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,7 meses intervalo: 0,3 a 17,9 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 18 meses).

El estudio de respaldo NCT04542824 (GCT3013-04) es un estudio en curso, de fase 1/2, abierto, en un solo país (Japón), de múltiples cohortes y de un solo brazo en sujetos adultos japoneses con B-NHL recurrente y refractario (R/R) que habían recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos. El estudio incluye una parte de aumento escalonado de la dosis y otra de expansión de la monoterapia.

Los resultados de la cohorte de expansión de DLBCL (N= 36) con una variable principal indentica con una TRG 55.6 % (CI de 95 %: 38.1, 72.1).

Se produjeron eventos adversos graves en el 52% de los pacientes. El evento adverso grave más frecuente ( $\geq 10$  %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31%). Siete pacientes (4,2%) experimentaron evento adverso mortal (neumonía en 3 pacientes (1,8%), infección vírica en 3 pacientes (1,8%). Se produjeron eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 6,6 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 6 pacientes (3,6%), infección vírica en 3 pacientes (1,8%).

La Sala considera que la evidencia presentada es insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados tiene alto riesgo de sesgo, bajo poder estadístico y corto tiempo de seguimiento, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo. Por tanto, recomienda requerir al interesado para que presente los resultados a más largo plazo de los estudios en curso, estudios fase 3 con comparador y datos de seguridad.

- Allegar para aprobación la versión vigente (1.4) del PGR para su respectiva evaluación con el perfil de riesgos actualizado. Esto debe incluir el respectivo resumen ejecutivo para publicación de acuerdo con las pautas contenidas en el numeral 5.6 del anexo técnico de la resolución 213 de 2022.
- Someter los cuestionarios y demás materiales contemplados en el plan de farmacovigilancia en idioma español para su evaluación.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.2.2. EPKINLY™ 5mg/mL

Expediente : 20251333  
Radicado : 20231076768  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : ABBVIE S.A.S.

### Composición:

Ingredientes	Cantidad por mL	Función	Estándar de calidad
Epcoritamab	5.0 mg	Ingrediente activo	propia

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, en sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

**Contraindicaciones:** Ninguna

**Precauciones y advertencias:**

Síndrome de liberación de citoquinas

Se han producido casos de síndrome de liberación de citoquinas, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. Los signos y síntomas más frecuentes del SLC incluyen pirexia, hipotensión e hipoxia. Otros signos y síntomas del SLC observados en más de dos pacientes incluyen escalofríos, taquicardia, dolor de cabeza y disnea.

La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde la dosis de epcoritamab más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días). La mediana del tiempo hasta la aparición después de la primera dosis completa fue de 20,6 horas (rango: de 0,5 a 7 días). La mayoría de los eventos de SLC ocurrieron en el ciclo 1 y estuvieron asociados con la primera dosis completa de epcoritamab. La mediana de la duración del SLC fue de 2 días (rango: de 1 a 27 días). Administre corticoesteroides preventivos para mitigar el riesgo de SLC [consulte Posología y administración (3.1)].

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de SLC después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico.

Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de SLC durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de SLC, inicie la administración de tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides, según corresponda. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC,

e indíqueles que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Según la gravedad del cuadro, el manejo terapéutico del SLC puede requerir que el tratamiento con epcoritamab se retrase temporalmente o se interrumpa por completo [consulte Posología y administración (3.1, 3.3)].

#### Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han producido casos de ICANS, incluido un evento mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. El ICANS puede manifestarse como afasia, nivel alterado de conciencia, deterioro de las habilidades cognitivas, debilidad motriz, convulsiones y edema cerebral.

La mediana del tiempo hasta la aparición del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (día 1 del ciclo 1) fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). La mayoría de los casos de ICANS ocurrieron dentro del ciclo 1 del tratamiento con epcoritamab, pero algunos tuvieron aparición tardía. La mediana de la duración del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días). La aparición del ICANS puede ser concurrente con el SLC, después de la resolución del SLC o en ausencia de SLC.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico.

Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de ICANS durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, se debe iniciar tratamiento con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivos no sedantes, según corresponda. [Consulte Posología y administración (3.3)]. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS, y explique que la aparición de los eventos puede retrasarse. Indique a los pacientes que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Retrase o interrumpa el tratamiento con epcoritamab según lo recomendado [Posología y administración (3.1, 3.3)].

#### Infecciones graves

El tratamiento con [epcoritamab] puede provocar un mayor riesgo de infecciones. Se han observado infecciones graves, incluidas infecciones mortales y reactivación viral, en pacientes tratados con [epcoritamab] en estudios clínicos. Los tipos más frecuentes de infecciones graves observadas con [epcoritamab] fueron neumonía, sepsis, COVID-19, neumonía por COVID-19, celulitis, bacteriemia, choque séptico e infección de las vías respiratorias superiores. No se puede excluir una relación causal entre estos informes y [epcoritamab].

Evite la administración de [epcoritamab] en pacientes con infecciones sistémicas activas de importancia clínica. Según corresponda, administre antibióticos preventivos y considere

realizar pruebas de vigilancia para detectar reactivaciones virales durante el tratamiento con [epcoritamab] [Posología y administración (3.1)].

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones, y trate de acuerdo con las directrices y la práctica estándar/locales.

#### 5.4 Inmunización

No se deben administrar inmunizaciones elaboradas con microbios vivos y/o inmunizaciones elaboradas con microbios vivos atenuadas de manera concomitante con [epcoritamab]. No se han realizado estudios en pacientes que hayan recibido inmunizaciones elaboradas con microbios vivos.

#### **Reacciones adversas:**

##### Experiencia en estudios clínicos

##### EPCORE™ NHL-1

La seguridad de [epcoritamab] se evaluó en un estudio no aleatorizado de un solo brazo en 167 pacientes con LBCL en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, el cual incluyó a todos los pacientes que se inscribieron en la dosis de 48 mg y recibieron al menos una dosis de [epcoritamab].

La mediana de la duración de la exposición a [epcoritamab] fue de 3,7 meses (rango: 0 a 20 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37 % de los pacientes; la reacción adversa grave más frecuente ( $\geq 10\%$ ) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31 %). Un paciente (0,6 %) presentó una reacción adversa mortal (ICANS)

Se produjeron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos en el 1 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a SLC o ICANS ocurrió en 1 paciente (cada uno).

Retrasos de la administración de la dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la administración de la dosis ( $\geq 3\%$ ) fueron SLC (7,2%), neutropenia (4,8%), pirexia (3,0%) y trombocitopenia (3,0 %).

En la Tabla 5, se proporcionan las reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractario. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, la tasa y la frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $1\geq /10$ ), frecuente ( $1\geq /100$  a  $1\geq /10$ ), poco frecuente ( $1\geq /1000$  a  $1\geq /100$ ), rara ( $1\geq /10000$  a  $1\geq /1000$ ), muy rara

( $\geq 1/10000$ ), desconocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

*Tabla 5:* Reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractarios tratados con epcoritamab en el estudio EPCORE NHL-1

Reacción adversa por sistema corporal	Epcoritamab N = 167		
	Todos los grados Frecuencia	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuente	29	22
Anemia <sup>b</sup>	Muy frecuente	19	10
Trombocitopenia <sup>c</sup>	Muy frecuente	15	7,2

<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	Muy frecuente	20	1,2
Diarrea	Muy frecuente	20	0
Vómitos	Muy frecuente	12	0,6
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>d</sup>	Muy frecuente	30	0
Pirexia <sup>e</sup>	Muy frecuente	23	0
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	50	2,4 <sup>8</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	1,8	1,8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	Muy frecuente	13	0,6
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células	Frecuente	6,0	0,6
Erupción <sup>f</sup>	Frecuente	7,8	0
Prurito	Frecuente	6,6	0
<p>Los eventos se calificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 5.0.</p> <p>Los eventos de SLC se calificaron mediante los criterios de consenso de la ASTCT (Lee et. al., 2019)</p> <p><sup>a</sup> La neutropenia incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia febril.</p> <p><sup>b</sup> La anemia incluye anemia y disminución de la ferritina sérica.</p> <p><sup>c</sup> La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.</p> <p><sup>d</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección, hematomas en el lugar de la inyección y masa en el lugar de la inyección.</p>			

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<sup>e</sup> La pirexia incluye pirexia y aumento de la temperatura corporal.  
<sup>f</sup> La erupción incluye erupción pustular, erupción, erupción eritematosa y erupción maculopapular.  
<sup>g</sup> No se reportaron eventos de SLC de grado 4 o 5.

Experiencia luego de la comercialización: N/D

## Reacciones adversas

### Importantes

#### Síndrome de liberación de citoquinas:

Ocurrieron casos de SLC de cualquier grado en el 50 % (84/167) de los pacientes tratados con [epcoritamab]. La incidencia del de grado 1 fue del 31 % (52/167), del de grado 2 fue del 17 % (28/167) y del de grado 3 fue del 2,4 % (4/167). La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde la dosis de [epcoritamab] más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días). El SLC se resolvió en el 98,8 % de los pacientes, y la mediana de la duración de los eventos de SLC fue de 2 días (rango de 1 a 27 días).

Los signos y síntomas más frecuentes del SLC incluyeron pirexia 50% (83/167), hipotensión 16 % (26/167) e hipoxia 9,6 % (16/167). Otros signos y síntomas del SLC en más de dos pacientes incluyeron escalofríos (4,8 %), taquicardia (incluida la taquicardia sinusal [7,8 %]), dolor de cabeza (13 %) y disnea (7,8 %). Además de la administración de corticoesteroides, se utilizó tocilizumab para manejar el evento de SLC en el 15 % de los pacientes.

#### Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS):

Ocurrieron casos de ICANS en el 6 % de los pacientes tratados con [epcoritamab]; el 4,2 % presentó de grado 1 y el 1,2 % presentó de grado 2. Un paciente (0,6 %) presentó un evento de ICANS de grado 5 (mortal). La mediana del tiempo hasta la primera aparición de ICANS desde el inicio del tratamiento con [epcoritamab] fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 90 % (9/10) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana del tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días).

#### Infecciones graves:

Se produjeron infecciones graves en el 16 % de los pacientes tratados con [epcoritamab]. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía (2,4 %), sepsis (2,4 %), COVID-19 (1,8 %), neumonía por COVID-19 (1,8 %), celulitis (1,8 %), bacteriemia (1,2%), choque séptico (1,2 %) e infección de las vías respiratorias superiores (1,2 %). Infecciones graves mortales ocurrieron en 4 (2,4%) pacientes.

#### Inmunogenicidad:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Epcoritamab tiene el potencial de inducir anticuerpos contra el fármaco (ADA, en sus siglas en inglés). La incidencia de anticuerpos contra epcoritamab fue baja, y todos los pacientes positivos tuvieron valores bajos ( $\geq 1$  en el 0.6% [1/158]). Debido a la baja cantidad de pacientes con ADA, un análisis significativo del efecto de los ADA sobre la seguridad es limitado (consulte Farmacocinética en poblaciones especiales [12.4]).

#### Anormalidades de laboratorio

Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoraron desde el período inicial informadas en al menos el 10 % de los pacientes con LBCL en el estudio EPCORE NHL-1 fueron disminución del recuento de linfocitos (78 %), disminución del recuento de neutrófilos (31 %), disminución de hemoglobina (13 %) y disminución de plaquetas (13 %).

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con epcoritamab.

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

#### Dosis recomendada y premedicación

Epcoritamab se administra solamente por inyección subcutánea (SC). Epcoritamab debe ser administrado por un profesional sanitario autorizado.

Se administra epcoritamab de acuerdo con el siguiente cronograma en ciclos de 28 días.

*Tabla 1: Cronograma de administración de las dosis O*

	Ciclo 1				Ciclos 2 y 3				Ciclos 4 a 9		Ciclos 10 +
<b>Día del ciclo</b>	1	8	1	2	1	8	1	2	1	1	1
<b>Dosis de epcoritamab (mg)*</b>	0,1	0,8	4	4	4	4	4	4	4	4	48
	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
* 0,16 mg es una dosis inicial, 0,8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.											

Administre epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Premedicación y profilaxis

Epcoritamab se debe administrar a pacientes adecuadamente hidratados.

Los detalles sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Premedicación para epcoritamab

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1	Todos los pacientes	Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 30 y 120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab</li> <li>Y durante tres días consecutivos después de cada administración semanal de [epcoritamab] en el ciclo 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhidramina (50 mg por vía oral o IV) o equivalente</li> <li>Acetaminofén (entre 650 y 1000 mg por vía oral)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 30 y 120 minutos antes de la administración de epcoritamab</li> </ul>

Ciclo 2 en adelante	Pacientes que presentaron SLC de grado 2 o 3ª con administración de dosis previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre 30 y 120 minutos antes de la siguiente administración de [epcoritamab] después de un evento de SLC de grado 2 o 3ª</li> <li>• Y durante tres días consecutivos después de la siguiente administración de [epcoritamab], hasta que [epcoritamab] se administre sin eventos de SLC posteriores de grado 2 o superior</li> </ul>
<p>* Se suspenderá de manera permanente la administración de [epcoritamab] si un paciente tiene un evento de SLC de grado 4.</p>			

Se recomienda enfáticamente la prevención contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y las infecciones por virus del herpes, especialmente durante la administración concomitante de corticoesteroides.

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de SLC y síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés) después de la administración de [epcoritamab] durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico. Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de SLC o ICANS durante al menos 24 horas. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el SLC y el ICANS, y sobre la necesidad de solicitar atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas en cualquier momento (consulte Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2]).

#### Omisión o retraso de la dosis

Se requiere un nuevo ciclo inicial (idéntico al ciclo 1 con profilaxis estándar para SLC):

- Si hay más de 8 días entre la dosis inicial (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg); o
- Si hay más de 14 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la primera dosis completa (48 mg); o
- Si hay más de 6 semanas entre las dosis completas (48 mg).

Después del nuevo ciclo inicial, el paciente debe retomar el tratamiento con el día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el cual se retrasó la dosis).

### Modificaciones de la dosis y manejo terapéutico de las reacciones adversas

#### Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Los pacientes tratados con [epcoritamab] pueden presentar SLC. Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha de SLC, maneje el evento de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Los pacientes que presentan SLC se deben monitorear con mayor frecuencia durante las siguientes administraciones programadas de [epcoritamab].

Tabla 3: Orientación sobre la clasificación y el manejo del SLC

Grado <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de [epcoritamab]
<b>Grado 1</b> • Fiebre (temperatura $\geq 38$ °C) sin hipotensión ni hipoxia	<b>Tratamiento anticitoquinas:</b> Considere el tratamiento anticitoquinas en ciertos casos, p. ej., edad avanzada, alta carga tumoral, células tumorales circulantes, fiebre refractaria al tratamiento con antipiréticos. 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV en un período de 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.  En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab,	Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.

	<p>anakinra). Consulte la <b>Tabla 4.</b></p> <p><b>Corticoesteroides</b>                      En caso de ICANS simultáneo, se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides. Considere usar de 10 a 20 mg de dexametasona por día (o equivalente).</p>	
<p><b>Grado 2*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión que no requiere vasopresores</li> </ul> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo (<math>\leq 6</math> l/minuto) u oxígeno indirecto (<i>blow-by</i>)</li> </ul>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas:</b>                      8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4.</b></p> <p><b>Corticoesteroides:</b>                      En caso de ICANS simultáneo, se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides. Considere usar de 10 a 20 mg de dexametasona por día (o equivalente).</p>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.</p>

<p><b>Grado 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas</b></p> <p>8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea</p>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento de SLC.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión que requiere 1 vasopresor con o sin vasopresina</li> </ul> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia que requiere cánula nasal de alto flujo (&gt;6 l/minuto), mascarilla respiratoria, mascarilla con reservorio o mascarilla tipo Venturi</li> </ul>	<p>necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p>	
	<p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4</b>.</p> <p><b>Corticoesteroides:</b> Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p>	
<p><b>Grado 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p><b>Y</b></p> <p>Hipotensión que requiere <math>\geq 2</math> vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p><b>Y/O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia que requiere respiración artificial con presión positiva (p. ej., presión positiva continua [CPAP, en sus siglas en inglés], bipresión positiva [BiPAP, en sus siglas en inglés], intubación y ventilación mecánica)</li> </ul>	<p><b>Tratamiento anticitoquinas</b></p> <p>8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Si el SLC es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab</p>	<p>Interrupción permanente de [epcoritamab]</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	(p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la <b>Tabla 4.</b>	
	<b>Corticoesteroides</b> Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie	
	tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.	
<p><sup>1</sup> SLC calificado de acuerdo con los criterios de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT, en sus siglas en inglés) (Lee et al., 2019).</p> <p><sup>a</sup> Si se produce SLC de grado 2 o 3 con la segunda dosis completa o posterior, administre la profilaxis para SLC con cada dosis posterior hasta que se administre la dosis de [epcoritamab] sin un evento de SLC posterior (de cualquier grado).</p>		

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés)

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS. Descarte otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha ICANS, se lo debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4: Orientación sobre clasificación y manejo del ICANS

Grado <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de [epcoritamab]
<b>Grado 1</b>	<p>10 mg de dexametasona IV cada 12 horas</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u> <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad</li> </ul>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	
<b>Grado 2</b>	De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 12 horas	Interrumpa la administración de [epcoritamab]
	<p>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	
<b>Grado 3</b>	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u> <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas: Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> </ul>	<p><b>Primer episodio:</b> retrase la administración de [epcoritamab] hasta la resolución del evento.</p> <p><b>Segundo episodio:</b> interrumpa la administración de [epcoritamab] de manera permanente.</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	
<b>Grado 4</b>	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas:</u> <i>Sin SLC simultáneo:</i> No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>SLC simultáneo:</i> Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</li> <li>• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.</li> </ul>	<p>Interrumpa la administración de [epcoritamab] de manera permanente.</p>
<p><sup>1</sup> ICANS calificado de acuerdo con la clasificación de consenso de la ASTCT del ICANS (Lee et al., 2019)</p>		

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231076768
- IPP versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231076768

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231076768 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo epcoritamab en presentación 5mg/mL solución inyectable (EPKINLY™) en la indicación epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico”. Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS V2 allegados mediante radicado 20231076768. También solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

Como soporte clínico presenta estudios preclínicos acordes con la naturaleza del principio activo, sin que hayan surgido señales de seguridad diferentes a las inherentes a un anticuerpo monoclonal.

La seguridad y la eficacia de epcoritamab en sujetos con DLBCL maduro en recidiva, progresivo y/o refractario que habían recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos se basan en los resultados del estudio clínico fundamental NCT03625037 (GCT3013-01), un estudio en curso, global, de un solo brazo, de fase 1/2, diseñado para evaluar a epcoritamab como monoterapia en la población prevista, de múltiples cohortes. El estudio incluye una parte de aumento escalonado de la dosis y otra de expansión.

Los datos de eficacia fundamentales proceden de la cohorte de expansión de aNHL (linfoma no Hodgkin de células B agresivo); esta cohorte representa el conjunto de análisis primario de eficacia y consistió en 157 sujetos con LBCL (linfoma de células B grandes), que incluyó a 139 (88.5 %) sujetos con DLBCL, 9 (5.7 %) sujetos con HGBCL (linfoma de células B de grado alto), 5 (3.2 %) sujetos con FL (linfoma folicular) grado 3B y 4 (2.5 %) sujetos con PMBCL (linfoma mediastinal primario de células B) al entrar al estudio.

El estudio excluyó pacientes con linfoma con afectación del sistema nervioso central (SNC) o tratamiento previo con trasplante alogénico de células madre (TPH) o trasplante de órgano sólido o enfermedades infecciosas crónicas en curso o cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada o un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min o alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad o fracción de eyección cardiaca inferior al 45% o enfermedad cardiovascular de significancia clínica.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano y evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) que fue de 61.9% (95% CI: 53.3, 70.0). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 10,7 meses intervalo: 0,3 a 17,9 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 18 meses).

El estudio de respaldo NCT04542824 (GCT3013-04) es un estudio en curso, de fase 1/2, abierto, en un solo país (Japón), de múltiples cohortes y de un solo brazo en sujetos adultos japoneses con B-NHL recurrente y refractario (R/R) que habían recibido al menos 2 tratamientos sistémicos previos. El estudio incluye una parte de aumento escalonado de la dosis y otra de expansión de la monoterapia.

Los resultados de la cohorte de expansión de DLBCL (N= 36) con una variable principal indentica con una TRG 55.6 % (CI de 95 %: 38.1, 72.1).

Se produjeron eventos adversos graves en el 52% de los pacientes. El evento adverso grave más frecuente ( $\geq 10$  %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31%). Siete pacientes (4,2%) experimentaron evento adverso mortal (neumonía en 3 pacientes (1,8%), infección vírica en 3 pacientes (1,8%). Se produjeron eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 6,6 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 6 pacientes (3,6%), infección vírica en 3 pacientes (1,8%).

La Sala considera que la evidencia presentada es insuficiente, por cuanto los estudios clínicos presentados tiene alto riesgo de sesgo, bajo poder estadístico y corto tiempo de seguimiento, lo que hace incierto el balance beneficio/riesgo. Por tanto, recomienda requerir al interesado para que presente los resultados a más largo plazo de los estudios en curso, estudios fase 3 con comparador y datos de seguridad.

- Allegar para aprobación la versión vigente (1.4) del PGR para su respectiva evaluación con el perfil de riesgos actualizado. Esto debe incluir el respectivo resumen ejecutivo para publicación de acuerdo con las pautas contenidas en el numeral 5.6 del anexo técnico de la resolución 213 de 2022.
- Someter los cuestionarios y demás materiales contemplados en el plan de farmacovigilancia en idioma español para su evaluación aprobación.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.2.3 ZOLGENSMA®

Expediente : 20251079  
Radicado : 20231072670  
Fecha : 22/03/2023  
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Composición:

Component	Quality standard	Function	Quantity per mL	Quantity per 5.5 mL vial	Quantity per 8.3 mL vial
OAV101 Drug Substance	In-House Standard	Active Ingredient	$2.0 \times 10^{13}$ vg	$1.1 \times 10^{14}$ vg	$1.7 \times 10^{14}$ vg

**Forma farmacéutica:** Suspensión para infusión

**Indicaciones:**

Zolgensma está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o
- pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

**Contraindicaciones:** Ninguna

**Precauciones y advertencias:**

#### AME avanzada

Puesto que la AME daña de manera progresiva e irreversible las motoneuronas, el beneficio de Zolgensma en pacientes sintomáticos depende del grado de carga de morbimortalidad en el momento del tratamiento: cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será el posible beneficio.

La pérdida progresiva de motoneuronas es irreversible. El médico responsable debe tener en cuenta que este beneficio es considerablemente menor en los pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria, los que precisan respiración asistida permanente y los que no pueden tragar.

No se ha establecido la relación beneficio-riesgo de Zolgensma en los pacientes con AME avanzada que siguen con vida gracias a la respiración asistida permanente y que no tienen capacidad de medro.

#### Hepatotoxicidad

- La administración del vector AAV puede aumentar las cifras de transaminasas, lo cual puede ser grave.
- Tras la administración de Zolgensma, se han producido casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los pacientes con disfunción hepática preexistente o infección vírica hepática aguda pueden correr mayor riesgo de presentar lesión hepática grave aguda o insuficiencia hepática aguda.
- En los ensayos clínicos con Zolgensma no se han estudiado pacientes con concentraciones de ALT, AST o bilirrubina total (salvo casos de ictericia neonatal)  $>2 \times$  LSN. • Antes de la infusión, se debe evaluar la función hepática de todos los pacientes mediante una exploración clínica y análisis de laboratorio (p. ej., AST, ALT, bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, TTPa e IIN).
- A fin de atenuar el posible aumento de las transaminasas, se debe administrar un corticoesteroide sistémico a todos los pacientes antes y después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración).
- Debe controlarse la función hepática (AST, ALT, bilirrubina total) durante al menos 3 meses después de la infusión y en otros momentos según esté indicado clínicamente (véase el apartado 4 Posología y administración).
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de enfermedad aguda, se los debe someter a una evaluación clínica de inmediato y vigilar de cerca.
- En caso de sospecha de lesión hepática, se recomienda realizar más pruebas (p. ej., albúmina, tiempo de protrombina, TTPa e IIN).
- Se deben analizar con cuidado los riesgos y beneficios del tratamiento con Zolgensma en los pacientes con disfunción hepática preexistente.

La hepatotoxicidad inmunomediada se manifiesta generalmente como elevaciones de las concentraciones de ALT o AST. Con el uso de Zolgensma, se han notificado casos de lesión hepática grave aguda e insuficiencia hepática aguda, incluidos casos mortales. La hepatotoxicidad inmunitaria puede exigir el ajuste del régimen de tratamiento con corticoesteroides, bien prolongando su duración, aumentando la dosis o prolongando la disminución gradual de los corticoesteroides (véanse los apartados 4 Posología y administración y 7 Reacciones adversas).

Antes de la infusión de Zolgensma, se deben evaluar la AST, la ALT, la bilirrubina total, la albúmina, el tiempo de protrombina, el TTPa y el IIN. Se deben controlar semanalmente la AST, la ALT y la bilirrubina total durante el mes siguiente a la infusión de Zolgensma y durante el período de reducción gradual de los corticoesteroides. Si el paciente está clínicamente estable y sin hallazgos destacables al final del período de reducción gradual de los corticoesteroides, se debe seguir controlando la función hepática cada dos semanas durante otro mes. No debe considerarse la disminución gradual de la dosis de corticoesteroides sistémicos hasta que las cifras de AST y ALT sean inferiores al doble del límite superior de la normalidad ( $<2 \times$  LSN) (véase el apartado 4 Posología y administración).

#### Respuesta inmunitaria sistémica

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. ej., estado de hidratación y nutrición, ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la infusión de Zolgensma. Se debe posponer el tratamiento con Zolgensma en los pacientes con infecciones hasta que la

infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la infusión de Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (véase el apartado 4 Posología y administración).

Las infecciones, ya sean agudas (p. ej., respiratorias) o crónicas no controladas, podrían aumentar el riesgo de una respuesta inmunitaria sistémica grave, lo que podría dar lugar a una evolución clínica más severa de la infección. Los pacientes con infección quedaron excluidos de los ensayos clínicos de Zolgensma. Se recomienda prestar especial atención a la prevención, la vigilancia y el tratamiento de la infección antes y después de la infusión de Zolgensma. Se recomienda la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial, que debe estar actualizada.

El médico responsable del tratamiento debe tener presente la posibilidad de que aparezca una insuficiencia suprarrenal al prolongar la duración del tratamiento con corticoesteroides o aumentar su dosis.

#### Inmunogenia

En los ensayos clínicos con Zolgensma fue necesario confirmar la existencia de títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes de la infusión. No se ha determinado si la infusión de Zolgensma puede representar un riesgo de respuesta inmunitaria en los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-AAV9 preexistentes. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con títulos de anticuerpos anti-AAV9 al inicio superiores a 1:50. Los pacientes deben someterse a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-AAV9 antes de la infusión de Zolgensma. El análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50. Después de la infusión de Zolgensma se producirá una respuesta inmunitaria a la cápsida del AAV9.

#### Trombocitopenia

Por lo general, en las primeras dos semanas después de la infusión de Zolgensma se observaron reducciones transitorias de las cifras de plaquetas, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Se debe determinar la cifra de plaquetas antes de la infusión de Zolgensma y, posteriormente, deben vigilarse estrechamente estos valores para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la infusión y de forma periódica a partir de entonces (al menos semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas durante el segundo y tercer mes hasta que la cifra de plaquetas regrese a los valores iniciales).

#### Microangiopatía trombótica

Desde la comercialización del producto, se ha notificado que se producen casos de microangiopatía trombótica (MAT) generalmente en las primeras dos semanas después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La MAT se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y

lesión renal aguda. En algunos casos, se determinó que la activación simultánea del sistema inmunitario (p. ej., por infecciones o vacunaciones) fue un factor que contribuyó a la manifestación de este trastorno.

Se recomienda prestar atención inmediata a los signos y síntomas de MAT, ya que esta puede tener un desenlace mortal o potencialmente mortal.

La trombocitopenia es una característica fundamental de la MAT, por lo que es necesario vigilar estrechamente la cifra de plaquetas para detectar disminuciones significativas en las primeras dos semanas después de la infusión y de forma periódica a partir de entonces (véase el subapartado «Trombocitopenia»), así como los signos y síntomas de MAT, tales como hipertensión arterial, aumento de la equimosis, convulsiones o disminución de la diuresis. En caso de que estos signos y síntomas se manifiesten en presencia de trombocitopenia, debe hacerse de inmediato una evaluación diagnóstica adicional ante una posible anemia hemolítica y disfunción renal. Si aparecen signos, síntomas o valores analíticos compatibles con la MAT, se debe consultar inmediatamente a un hematólogo o nefrólogo pediátrico para tratar la MAT según esté clínicamente indicado.

#### Cifras elevadas de troponina I

Se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca tras la infusión de Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Las cifras elevadas de troponina I en algunos pacientes pueden ser indicativas de una posible lesión del tejido miocárdico. No se han observado hallazgos cardíacos clínicos preocupantes tras la administración de Zolgensma. En estudios en animales se presentó toxicidad cardíaca (véase el apartado 13 Datos de toxicidad preclínica). Se deben determinar las cifras de troponina I antes de la infusión de Zolgensma y vigilarse tras la infusión de Zolgensma durante al menos 3 meses o más, a criterio del profesional sanitario. Es necesario considerar la posibilidad de consultar a un cardiólogo según sea necesario.

#### Administración de corticoesteroides sistémicos y vacunas elaboradas con microbios vivos

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos a los pacientes que reciben dosis altas de corticoesteroides (es decir,  $\geq 2$  semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente) antes y después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 8 Interacciones).

#### **Reacciones adversas:**

##### Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Zolgensma en 99 pacientes que recibieron Zolgensma en la dosis recomendada ( $1,1 \times 10^{14}$  gv/kg) de cinco estudios clínicos sin enmascaramiento (CL-101, CL-303, CL-302, CL-304, CL-306). En el momento de la administración, la edad de los pacientes era de entre 0,3 y 7,9 meses (intervalo de pesos: de 3,0 a 8,4 kg).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 5\%$ ) tras la administración de Zolgensma fueron aspartatotransaminasa elevada, alanina-transaminasa elevada,

transaminasas elevadas, vómitos, trombocitopenia, troponina elevada, y-glutamyltransferasa elevada y pirexia.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 7-1 se presentan las reacciones adversas identificadas con el uso de Zolgensma en todos los pacientes tratados por infusión intravenosa en la dosis recomendada.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema (SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica su categoría de frecuencia según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ).

**Tabla 7-1 Reacciones adversas tras el tratamiento intravenoso con Zolgensma**

Reacción adversa	Tasa, % (N = 99)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Trombocitopenia <sup>a)</sup>	6,1	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Vómitos	8,1	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia (fiebre)	5,1	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Aspartato-transaminasa elevada	20,2	Muy frecuente
Alanina-transaminasa elevada	16,2	Muy frecuente
Transaminasas elevadas <sup>b)</sup>	13,1	Muy frecuente
y-glutamyltransferasa elevada	5,1	Frecuente
Troponina elevada <sup>c)</sup>	5,1	Frecuente

<sup>a)</sup> Trombocitopenia incluye trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.  
<sup>b)</sup> Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas e hipertransaminasemia.  
<sup>c)</sup> Troponina elevada incluye troponina elevada y troponina T elevada.

#### Reacciones adversas desde la comercialización (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Zolgensma, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia que, por ello, se considera desconocida. Las reacciones adversas se detallan conforme a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 7-2 Reacciones adversas desde la comercialización (de frecuencia desconocida)**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Microangiopatía trombótica	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Insuficiencia hepática aguda <sup>a)</sup>	
Lesión hepática aguda	
<sup>a)</sup> Incluye casos mortales	

## Descripción de reacciones adversas de interés

### *Trastornos hepatobiliares*

Algunos pacientes han presentado elevaciones de la AST y la ALT sintomáticas (p. ej., vómitos o ictericia) con valores por encima de  $20 \times$  LSN, que precisaron la administración de corticoesteroides, en ocasiones durante un tiempo prolongado o a una dosis más alta (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Fuera de los ensayos clínicos, incluido el período desde la comercialización, se han notificado casos de niños que presentaron signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda (p. ej., ictericia, coagulopatía o encefalopatía), normalmente en los dos meses posteriores al tratamiento con Zolgensma, a pesar de recibir tratamiento profiláctico con corticoesteroides antes y después de la infusión. Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda con desenlace mortal. Trombocitopenia transitoria Durante los ensayos clínicos, en varios momentos posteriores a la administración se observaron reducciones transitorias en la cifra media de plaquetas con respecto al valor inicial, algunas de las cuales cumplieron los criterios de trombocitopenia; estas normalmente se resolvieron en el plazo de dos semanas. Las disminuciones en la cifra de plaquetas fueron más notorias durante la primera semana de tratamiento (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### *Aumento de las cifras de troponina I*

Tras la infusión de Zolgensma se observaron aumentos en las cifras de troponina I cardíaca de hasta  $0,2 \mu\text{g/l}$ . Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### *Inmunogenia*

La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por distintos factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. En los estudios clínicos se determinaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 antes y después de la terapia génica (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 12 Estudios clínicos).

En los ensayos clínicos con Zolgensma, todos los pacientes que recibieron este medicamento tenían títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 al inicio. Se registraron aumentos medios con respecto al valor inicial en el título de anticuerpos anti-AAV9 en todos los pacientes, en todos los puntos temporales salvo uno, lo cual refleja una respuesta normal al antígeno vírico exógeno. Algunos pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 que superaron el nivel de cuantificación; sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaron reacciones adversas potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Por ende, no se ha establecido ninguna relación entre los títulos

elevados de anticuerpos antiAAV9 y las posibles reacciones adversas o los parámetros de eficacia.

En el estudio clínico AVXS-101-CL-101, se analizaron los títulos de anticuerpos anti-AAV9 en 16 pacientes: 13 tuvieron títulos inferiores a 1:50 y se incluyeron en el estudio; tres pacientes tuvieron títulos superiores a 1:50, dos de los cuales se volvieron a analizar tras la suspensión definitiva de la lactancia y tuvieron valores de títulos inferiores a 1:50, por lo que ambas se incluyeron en el estudio. No se dispone de ninguna información sobre si debe limitarse la lactancia en las madres que puedan ser seropositivas para anticuerpos anti-AAV9. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos anti-AAV9 iguales o inferiores a 1:50 antes del tratamiento con Zolgensma y, posteriormente, presentaron un incremento previsto en los títulos de anticuerpos anti-AAV9 a niveles de por lo menos 1:102 400 y hasta niveles superiores a 1:819 200. Ningún paciente tratado con Zolgensma presentó una respuesta inmunitaria al transgén.

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevé ninguna interacción con medicamentos antivíricos.

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos, como la triple vírica y la vacuna contra la varicela, a pacientes que reciban una dosis inmunodepresora de corticoesteroides (es decir,  $\geq 2$  semanas de administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona u otro equivalente), ya que las dosis elevadas de corticoesteroides pueden reducir la respuesta inmunitaria a estas vacunas. Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante de corticoesteroides antes y después de la infusión de Zolgensma (véase el apartado 4 Posología y administración). No se excluye la profilaxis estacional frente al virus respiratorio sincicial.

#### Disfunción renal

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en los pacientes con disfunción renal.

#### Disfunción hepática

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en pacientes con disfunción hepática (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

#### Pacientes pediátricos

Se debe analizar con cuidado si conviene administrar Zolgensma en recién nacidos prematuros (es decir, antes de que cumplan la edad gestacional a término). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

Hay pocos datos acerca del tratamiento en pacientes mayores de 2 años o con un peso superior a 13,5 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zolgensma en estos pacientes.

### Modo de administración

Zolgensma debe administrarse solamente mediante infusión intravenosa única.

### Preparación de Zolgensma

- Zolgensma debe prepararse de manera aséptica.
- Descongele Zolgensma:
  - Kit de 9 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 12 horas, o a temperatura ambiente (20- 25 °C) durante aproximadamente 4 horas.
  - Kit de 14 viales: en el refrigerador (2-8 °C) durante alrededor de 16 horas, o a temperatura ambiente (20- 25 °C) durante aproximadamente 6 horas.
  - No use Zolgensma a menos que esté descongelado.
  - Si se descongela en el refrigerador, retire el medicamento del refrigerador el día de la administración.
  - Cuando se descongela, Zolgensma es un líquido límpido o ligeramente opaco, de incoloro a blancuzco y sin partículas. Antes de la infusión, inspeccione visualmente los viales para cerciorarse de que no haya partículas sólidas ni un cambio de coloración. No use los viales si observa partículas o un cambio de color.
  - NO AGITE EL MEDICAMENTO.
  - Inmediatamente antes de la administración, extraiga el volumen de dosis correspondiente de todos los viales con la jeringa, quite el aire de la jeringa, tápela y llévela al lugar donde se aplicará la infusión al paciente.
  - Una vez extraída la dosis con la jeringa, debe usarse en un plazo de 8 horas. Deseche la jeringa con el medicamento si no se infunde dentro del plazo de 8 horas.
  - NO VUELVA A CONGELARLO

### Instrucciones para la infusión intravenosa

- Coloque un catéter primario en una vena periférica (extremidad superior o inferior).
- Se recomienda insertar un catéter de respaldo.
- Programe la bomba de la jeringa para el cebado con solución salina, o cebe la tubuladura manualmente con solución salina.
- Administre Zolgensma en infusión lenta de 60 minutos. No lo administre en inyección intravenosa rápida o en embolada.
- Una vez finalizada la infusión, enjuague la vía con solución salina.
- Selle los viales usados de Zolgensma en una bolsa para residuos con riesgo biológico y deséchela en un recipiente para este tipo de residuos.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Posología y administración

Solamente un profesional sanitario debe infundir Zolgensma.

A fin de mejorar la trazabilidad del medicamento biológico, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Después de la infusión de Zolgensma, se producirá una respuesta inmunitaria a la cápside del vector vírico adenoasociado de serotipo 9 (AAV9), por lo que los pacientes no deben volver a recibir ninguna dosis de Zolgensma.

Zolgensma está destinado para un único tratamiento.

### **Posología:**

La dosis recomendada de Zolgensma es de  $1,1 \times 10^{14}$  gv/kg.

El kit de Zolgensma viene en dos tamaños de viales (5,5 u 8,3 ml). Cada vial contiene una concentración nominal de  $2,0 \times 10^{13}$  gv/ml. El kit y la dosis adecuados de Zolgensma dependen del peso corporal del paciente (Tabla 4-1).

### **Tabla 4-1 Posología recomendada en función del peso corporal del paciente**

Intervalo de peso del paciente (kg)	Dosis (gv)	Volumen total de dosis <sup>a</sup> (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6-9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1-9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6-10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1-10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6-11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1-11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6-12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1-12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6-13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1-13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6-14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1-14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6-15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1-15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6-16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1-16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6-17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1-17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6-18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1-18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6-19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1-19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6-20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1-20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6-21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

<sup>a</sup>NOTA: El volumen de dosis se calcula con el límite superior del intervalo de peso del paciente.

Debido al mayor riesgo de respuesta inmunitaria sistémica grave, se recomienda que el estado de salud general (p. ej., estado de hidratación y nutrición, ausencia de infección) de los pacientes sea clínicamente estable antes de la infusión de Zolgensma. Se debe posponer el tratamiento con Zolgensma en los pacientes con infecciones hasta que la infección se haya resuelto y el paciente esté clínicamente estable. En el momento de la infusión de Zolgensma, no debe haber signos ni síntomas clínicos evidentes de infección (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

#### Análisis y controles de laboratorio para evaluar la seguridad

Antes de la infusión de Zolgensma deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio iniciales (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

- Ensayo de anticuerpos contra el AAV9 (el análisis puede repetirse si se obtiene un título de anticuerpos anti-AAV9 superior a 1:50)
- Función hepática: alanina-transaminasa (ALT), aspartatotransaminasa (AST), bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) e índice internacional normalizado (IIN)
- Creatinina
- Hemograma completo (debe incluir hemoglobina y cifra de plaquetas)
- Troponina I

Después de la infusión de Zolgensma, deben realizarse los siguientes análisis de laboratorio de forma periódica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones):

- Función hepática: ALT, AST y bilirrubina total
- Cifra de plaquetas
- Troponina I

#### Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes y después de la infusión de Zolgensma

Algunos pacientes presentaron aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas tras el tratamiento con Zolgensma (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Para controlar un posible aumento de las transaminasas hepáticas, todos los pacientes deben recibir corticoesteroides sistémicos por vía oral antes y después de la administración de Zolgensma (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

#### Tratamiento con corticoesteroides sistémicos antes de la infusión de Zolgensma

Un día antes de la infusión de Zolgensma, debe administrarse prednisolona por vía oral en una dosis de 1 mg/kg/d (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide).

#### Tratamiento continuado con corticoesteroides sistémicos/control de la función hepática tras la infusión de Zolgensma

- Se debe administrar una dosis diaria de 1 mg/kg/d de prednisolona (o una dosis equivalente si se emplea otro corticoesteroide) durante 30 días después de la infusión de Zolgensma.
- Al final de los 30 días de tratamiento corticoesteroideo sistémico, debe controlarse el estado del hígado mediante una evaluación clínica y el análisis de las cifras de ALT, AST y bilirrubina total. Debe controlarse la función hepática durante al menos 3 meses tras la infusión de Zolgensma y en otros momentos según esté indicado clínicamente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- A los pacientes que presenten un empeoramiento en los resultados de las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de enfermedad aguda, se los debe someter a una evaluación clínica de inmediato y vigilar de cerca.

- En pacientes con resultados irrelevantes (exploración clínica normal, concentraciones de bilirrubina total, y ALT y AST inferiores a 2 veces el LSN): Se debe reducir progresivamente la dosis de corticoesteroides en los siguientes 28 días. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Si las anomalías de la función hepática persisten, se debe continuar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral) hasta que los valores de AST y ALT estén por debajo de dos veces el límite superior de la normalidad y todas las demás evaluaciones regresen a los valores normales; después, debe reducirse gradualmente la dosis de corticoesteroides durante los siguientes 28 días o más si es necesario. No se debe suspender de forma abrupta la administración de corticoesteroides sistémicos, sino reducirla gradualmente (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
- Se debe consultar de inmediato a un gastroenterólogo pediátrico o un hepatólogo pediátrico si los pacientes no responden adecuadamente al equivalente de 1 mg/kg/d de prednisolona por vía oral. Si el tratamiento con corticoesteroides orales no se tolera o no es efectivo, se podría considerar la administración intravenosa de corticoesteroides, si está indicado desde el punto de vista clínico (véase al apartado 6 Advertencias y precauciones).

Las variaciones respecto de estas recomendaciones quedan a criterio del médico responsable. Si el médico utiliza otro corticoesteroide en lugar de la prednisolona, deben tenerse en cuenta los mismos aspectos y enfoques, según corresponda, para reducir gradualmente la dosis de corticoesteroide luego de 30 días después de la infusión de Zolgensma.

Cuando sea factible, debe ajustarse el calendario de vacunación del paciente para permitir la administración concomitante del corticoesteroide antes y después de la infusión de Zolgensma (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión NPI v1.8 2022-PSB/GLC-1300-e del 8 de agosto de 2022 allegados mediante radicado 20231072670

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- IPP versión NPI v1.8 2022-PSB/GLC-1300-e del 8 de agosto de 2022 allegados mediante radicado 20231072670
- Declaración sucinta: NSS v1.5 2022-PSB/GLC-1300-e 8 de agosto de 2022

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de información de inserto/IPP versión NPI v1.8 2022-PSB/GLC-1300-e del 8 de agosto de 2022 allegados mediante radicado 20231072670 y declaración sucinta: NSS v1.5 2022-PSB/GLC-1300-e 8 de agosto de 2022; para el producto ZOLGENSMA®; principio activo onasemnogén abeparvovec  $2.0 \times 10^{13}$  genomas vectoriales / mL, en las indicaciones: *“para el tratamiento de: - pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o - pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2”*.

La Sala remita al interesado al Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte numeral 3.1.2.1. para que de respuesta a los requerimientos realizados.

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto ZOLGENSMA® con principio activo onasemnogén abeparvovec  $2.0 \times 10^{13}$  genomas vectoriales / mL; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora

que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

Para mayor información sobre este texto de solicitudes duplicadas revisar el Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### 3.1.2.4 NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

Expediente : 20251339  
Radicado : 20231076809  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

#### Composición:

Nombre de ingredientes	Fórmula (mg/mL)	Fórmula (mg/mL)
Somatrogón	50	60

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

#### Indicaciones:

NGENLA® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a somatrogón o a alguno de los excipientes. No se debe utilizar somatrogón cuando exista algún indicio de actividad de un tumor según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Los tumores intracraneales deben

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estar inactivos y el tratamiento antitumoral se debe finalizar antes de comenzar el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral. Somatrogón no se debe utilizar para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no se deben tratar con somatrogón (en relación con los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo, ver sección 4.4).

### **Precauciones y advertencias:**

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados.

##### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, el uso de somatrogón se debe suspender inmediatamente; se debe tratar a los pacientes inmediatamente según los protocolos asistenciales estándar y se deben vigilar hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

##### Insuficiencia suprarrenal

Según los datos publicados, los pacientes que reciben tratamiento diario con hormona del crecimiento que padecen o tienen riesgo de deficiencia(s) de las hormonas pituitarias pueden correr el riesgo de presentar niveles reducidos de cortisol sérico y/o desenmascaramiento de insuficiencia suprarrenal central (secundaria). Además, los pacientes tratados con glucocorticoides sustitutivos para la insuficiencia suprarrenal diagnosticada previamente pueden necesitar un aumento de las dosis de mantenimiento o de estrés tras el inicio del tratamiento con somatrogón. Se debe vigilar a los pacientes para detectar niveles reducidos de cortisol sérico y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con insuficiencia suprarrenal conocida.

##### Alteración de la función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben recibir el tratamiento correspondiente antes de iniciar el tratamiento con somatrogón, según se indique en la evaluación clínica. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, los pacientes deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea cuando esté indicado.

##### Síndrome de Prader-Willi

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha estudiado somatrogón en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Somatrogón no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de GHD. Se han notificado casos de muerte súbita después de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

#### Alteración del metabolismo de la glucosa

El tratamiento con medicamentos con hormona del crecimiento puede reducir la sensibilidad a la insulina y causar hiperglucemia. Se debe considerar una vigilancia adicional en pacientes tratados con somatrogón que tengan intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicional es de diabetes. En pacientes tratados con somatrogón que padecen diabetes mellitus, los medicamentos hipoglucemiantes pueden requerir un ajuste.

#### Neoplasia

En pacientes con neoplasia maligna previa, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas de recaída. Se debe examinar a los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona del crecimiento derivada de una lesión intracraneal de forma rutinaria para determinar la progresión o reaparición del proceso patológico subyacente. En los supervivientes de cáncer infantil, se ha notificado un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna en pacientes tratados con somatropina después de su primera neoplasia maligna. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia maligna, fueron los más frecuentes de estas segundas neoplasias malignas.

#### Hipertensión intracraneal benigna

Se ha notificado hipertensión intracraneal (HI) con edema de papila, ataxia, alteraciones visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento. Se recomienda el examen oftalmoscópico al inicio del tratamiento y si está clínicamente justificado. En pacientes con evidencia clínica u oftalmoscópica de HI, somatrogón se debe interrumpir temporalmente. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para dar consejos específicos sobre la continuación del tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con HI resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatrogón, es necesario vigilar la aparición de signos y síntomas de HI.

#### Enfermedad crítica aguda

En pacientes adultos con enfermedad crítica debido a complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, una cirugía abdominal, un traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con 5,3 u 8 mg de somatropina al día (es decir 37,1 – 56 mg/semana), en comparación con pacientes que recibieron placebo, 42% vs 19%. Con base en esta información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatrogón. Puesto que no existe información disponible de la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en

pacientes con enfermedad crítica aguda, se debe sopesar en esta situación el beneficio del tratamiento continuo con somatrogón, frente al riesgo potencial relacionado. En todos los pacientes que desarrollen otras o enfermedades críticas agudas similares, el posible beneficio del tratamiento con somatrogón se debe sopesar frente al riesgo potencial relacionado.

#### Pancreatitis

Aunque es rara en pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de pancreatitis en pacientes tratados con somatrogón que presenten dolor abdominal intenso durante el tratamiento.

#### Escoliosis

Debido a que somatrogón aumenta la velocidad de crecimiento, se deben vigilar los signos de aparición o progresión de la escoliosis durante el tratamiento.

#### Trastornos epifisarios

Los trastornos epifisarios, incluida la epifisiólisis de la cabeza femoral, pueden producirse con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos o en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente a todo paciente pediátrico en el que aparece una cojera o que se queja de dolor de cadera o rodilla durante el tratamiento.

#### Tratamiento con estrógenos orales

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-1 a la hormona del crecimiento. Si una paciente que toma somatrogón comienza o interrumpe el tratamiento oral que contiene estrógenos, vigile el valor de IGF-1 para determinar si la dosis de la hormona del crecimiento se debe ajustar para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal (ver sección 4.2). En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Excipientes

##### *Contenido de sodio*

Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

##### *Metacresol*

La miositis es un acontecimiento adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en la zona de inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se deben usar otros medicamentos con hormona del crecimiento sin metacresol.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay datos sobre el uso de somatrogón en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda NGENLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si somatrogón/metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender o abstenerse del tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

El riesgo de infertilidad en mujeres u hombres con potencial reproductivo no se ha estudiado en humanos. En un estudio en ratas, la fertilidad en machos y hembras no se vio afectada.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de NGENLA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### Sobredosis

No se han estudiado dosis únicas de somatrogón superiores a 0,66 mg/kg/semana.

Según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios, una sobredosis a corto plazo podría conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo podría dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia consistente con los efectos del exceso de hormona del crecimiento.

El tratamiento de la sobredosis con somatrogón debe consistir en medidas de apoyo generales.

#### **Reacciones adversas:**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia después del tratamiento con somatrogón son reacciones en la zona de inyección (RSI) (25,1 %), cefalea (10,7 %) y pirexia (10,2 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad se derivan del estudio en fase 2, multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, y del estudio pivotal en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes pediátricos con GHD (ver sección 5.1). Los datos indican la exposición de 265 pacientes a somatrogón administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana). La Tabla

1 presenta las reacciones adversas de somatrogón dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se presentan según el SOC y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia				
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos oculares		Conjuntivitis alérgica				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción generalizada			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en la extremidad				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Pirexia					

\* Las reacciones en la zona de inyección incluyen las siguientes: dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamación, deformación, urticaria.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Reacciones en la zona de inyección*

En el estudio clínico en fase 3, se solicitó activamente la notificación de RSI durante el estudio. En la mayoría de los casos, las RSI locales por lo general fueron transitorias, se produjeron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron de gravedad leve; las RSI tuvieron un inicio medio el día de la inyección y una duración media de  $< 1$  día. Entre ellas, se notificaron dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hipertrofia, inflamación y calor en el 43,1% de los pacientes tratados con somatrogón en comparación con el 25,2% de los pacientes a los que se les administraron inyecciones diarias de somatropina.

En la fase abierta de extensión (OLE, por sus siglas en inglés) a largo plazo del estudio clínico en fase 3, las RSI locales fueron similares en naturaleza y gravedad, y se notificaron al comienzo en personas que cambiaron del tratamiento con somatropina a somatrogón. Se notificaron RSI en el 18,3% de los pacientes tratados originalmente con somatrogón en

el estudio principal y el tratamiento continuo en la parte OLE del estudio, y del mismo modo, el 37% se notificó entre los pacientes tratados originalmente con somatropina que en la parte OLE del estudio cambiaron al tratamiento con somatrogón.

#### *Inmunogenicidad*

En el estudio pivotal de seguridad y eficacia, de las 109 personas tratadas con somatrogón, 84 (77,1%) dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF). No se observaron efectos clínicos o de seguridad con la formación de anticuerpos.

*Otras reacciones adversas a la somatropina pueden considerarse efectos de clase, tales como:*

- Neoplasias benignas y malignas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus de tipo 2.
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna, parestesia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: mialgia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria y prurito.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema facial.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.

#### Metacresol

Este producto contiene metacresol que puede ser responsable del dolor durante las inyecciones.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto.

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos.

#### Glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de somatrogón. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se debe ajustar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes tratados con glucocorticoides se debe vigilar cuidadosamente para evaluar el efecto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal central no descubierta previamente o hacer que las dosis bajas sustitutivas de glucocorticoides sean ineficaces.

#### Insulina y medicamentos hipoglucemiantes

En pacientes con diabetes mellitus que requieran tratamiento con medicamentos, la dosis de insulina y/o medicamentos hipoglucemiantes orales/inyectables puede requerir un ajuste cuando se inicie el tratamiento con somatrogón.

#### Medicamentos para la tiroides

El tratamiento con hormona del crecimiento diaria puede desenmascarar un hipotiroidismo central subclínico o no diagnosticado previamente. Puede ser necesario iniciar o ajustar el tratamiento sustitutivo de tiroxina.

#### Tratamiento con estrógenos orales

En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Productos metabolizados por el citocromo P450

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con somatrogón. Se ha demostrado que somatrogón causa la expresión de ARNm del CYP3A4 in vitro. Se desconoce la importancia clínica de esto. Los estudios con otros agonistas del receptor de la hormona del crecimiento humana (GHh) realizados en niños y adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento y en hombres de edad avanzada sanos indican que la administración puede aumentar el aclaramiento de compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP3A. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar y podría conducir a una menor exposición de estos compuestos.

### **Poblaciones Especiales:**

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de somatrogón en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

#### *Insuficiencia renal*

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

#### *Insuficiencia hepática*

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de somatrogón en recién nacidos, lactantes y niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Somatrogón se administra mediante inyección subcutánea.

Somatrogón se debe inyectar en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos. La zona de inyección se debe rotar en cada administración. Las inyecciones en la parte superior de los brazos y las nalgas deben ser administradas por el cuidador.

El paciente y el cuidador deben recibir entrenamiento con el fin de garantizar que entienden el procedimiento para poder autoadministrarse.

Si se requiere más de una inyección para administrar una dosis completa, cada inyección se debe administrar en una zona de inyección diferente.

Somatrogón se debe administrar una vez a la semana, el mismo día cada semana, y a cualquier hora del día.

#### *NGENLA® 24 mg Solución para Inyección*

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,2 mg a 12 mg de somatrogón en incrementos de 0,2 mg (0,01 mL).

#### *NGENLA® 60 mg Solución para Inyección*

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,5 mg a 30 mg de somatrogón en incrementos de 0,5 mg (0,01 mL).

Para consultar las instrucciones sobre el producto antes de la administración, ver sección 6.3 y el final del inserto.

**Vía de administración:** Subcutánea

#### **Dosificación y Grupo etario:**

##### Vía de administración subcutánea

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos cualificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés).

##### Posología

La dosis recomendada es de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana mediante inyección subcutánea.

Cada aplicador precargado es capaz de ajustar y proporcionar la dosis prescrita por el médico. La dosis se puede redondear hacia arriba o hacia abajo según el conocimiento especializado del médico sobre las necesidades individuales del paciente. En el caso de

que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal >45 kg), se deben administrar dos inyecciones.

#### Dosis de inicio para pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios

En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona del crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogón puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

#### Titulación de dosis

La dosis de somatrogón puede ajustarse según sea necesario, basado en la velocidad de crecimiento, las reacciones adversas, el peso corporal y las concentraciones séricas del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1).

Cuando se monitorice el IGF-1, las muestras siempre se deben tomar 4 días después de la dosis anterior. Se debe de realizar el ajuste de dosis con el fin de alcanzar unos niveles medios de la puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de IGF-1 en el rango normal, es decir, entre -2 y +2 (preferentemente cerca de 0 SDS).

En pacientes cuyas concentraciones séricas de IGF-1 superen la media del valor de referencia para su edad y sexo en más de 2 SDS, la dosis de somatrogón se debe reducir en un 15%. En algunos pacientes puede ser necesaria más de una reducción de dosis.

#### Evaluación y suspensión del tratamiento

Se debe considerar la evaluación de la eficacia y seguridad, aproximadamente en intervalos desde 6 hasta 12 meses y puede ser valorada mediante la evaluación de los parámetros auxológicos, bioquímicos (niveles de IGF-1, hormonas, glucosa) y el estado de la pubertad. Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles IGF-1 SDS durante el curso del tratamiento. Se deben considerar evaluaciones más frecuentes durante la pubertad.

Se debe suspender el tratamiento cuando haya indicios de cierre de las placas de crecimiento epifisarias (ver sección 4.3). El tratamiento se debe suspender en pacientes que hayan alcanzado la estatura final o estén cerca de alcanzarla, es decir, con una velocidad de crecimiento anualizada < 2 cm/año o con una edad ósea > 14 años en niñas o > 16 años en niños.

#### Dosis olvidadas

Los pacientes deben mantener su día de administración habitual. Si se olvida una dosis, somatrogón se debe administrar lo antes posible dentro de los 3 días posteriores a la dosis olvidada, y luego se debe reanudar la pauta posológica habitual de una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar el día programado habitual. En ambos casos, los pacientes pueden reanudar su pauta posológica habitual de una vez a la semana.

#### *Cambiar el día de la administración*

El día de la administración semanal se puede cambiar, si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días. Después de elegir un nuevo día de administración, se debe continuar con la pauta posológica de una vez a la semana.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegados mediante radicado 20231076809
- IPP versión LLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegados mediante radicado 20231076809
- Instructivo de uso LL-PLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegado mediante radicado 20231076809

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231076809 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario nuevo para molécula nueva (ADN Recombinante), producto NGENLA® indicado “para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento”. Así mismo solicita inclusión en Normas Farmacológicas, declaración de nueva entidad química, protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002, aprobación de la información para prescribir versión LLD\_COL\_EU-CP\_05Dic2022\_v1, inserto e instructivo de uso para el paciente versión LL-PLD\_COL\_EU-CP\_05Dic2022\_v1.

**Como soportes presenta:**

Estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (glucoproteína compuesta), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, de actividad farmacológica, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, en los que se evidenciaron efectos similares a los de la hormona de crecimiento, con una mayor vida media; no se identificaron señales de seguridad diferentes a lo conocido para la hormona de crecimiento.

**Estudio fase 1 (CP-4-001, CP-4-007) realizado en voluntarios sanos; adicionalmente, presenta análisis y/o modelamientos cinéticos y algunos farmacodinámicos basados en los resultados de algunos de los estudios**

clínicos (estudios PMAR-EQDD-C031c-DP3-853, PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002, PMAR-EQDD-C031b-DP4-1104, PMAR-EQDD-C031b-DP3-1093, PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121).

Estudios fase 2 para determinación de dosis y frecuencia de administración en pacientes con déficit de hormona de crecimiento adultos (PMAR-EQDD-C031b-DP4-1103, CP-4-003) y niños (CP-4-004), en este último también se realizaron evaluaciones de eficacia.

Fase 3 en niños NCT02968004 (CP-4-006) y NCT03831880 (C0311002), en adultos NCT01909479 (CP-4-005)

Como soporte clínico principal para la indicación solicitada presenta el estudio NCT02968004 (CP-4-006) de fase 3 abierto, aleatorizado, con 12 meses de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea (SC) de somatrogón (0,66 mg/kg una vez a la semana) en comparación con la terapia con genotropin (0,034 mg/kg/día); incluyó 224 niños prepúberes con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Los investigadores reportan no inferioridad de somatrogón vs genotropín en la variable principal velocidad de crecimiento (10,10 vs 9,78 cm/año; diferencia no mayor a -1,8 cm), tampoco se encontraron diferencias importantes en otras variables secundarias de eficacia, incluida una evaluación exploratoria de calidad de vida; adicionalmente, se encontró que el avance en la edad ósea no excedió el avance en la edad cronológica.

Los pacientes que recibieron somatrogón presentaron mayores valores del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), 29 sujetos presentaron una puntuación de desviación estándar (SDS) del IGF-1 >2 en cualquier momento durante el estudio principal (26/109 en el grupo con el somatrogón y 3/115 en el grupo con el genotropín), 12 sujetos que requirieron una reducción de la dosis de somatrogón.

La incidencia general de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) por cualquier causalidad resultó ser equilibrada entre ambos grupos de tratamiento (87,2 vs 84,3), no obstante, la cantidad de EAET fue mayor en el grupo tratado con el somatrogón (868 en 109 pacientes vs 570 en 115 pacientes)

Un mayor número de pacientes presentaron anticuerpos antimedicamento en el grupo que recibió somatrogón (84/109 vs 18/115), en dos de los pacientes que recibieron somatrogón se detectaron anticuerpos neutralizantes.

Los datos de seguimiento abierto de un solo brazo de pacientes incluidos en el estudio NCT02968004 por 12 meses adicionales de tratamiento con

somatrogón son consistentes con los de la primera parte del estudio, existen reportes con 3 años de seguimiento.

Como soporte clínico adicional presenta resultados del estudio NCT01592500 (CP-4-004) fase 2, evaluó seguridad, eficacia y tolerabilidad de los tres niveles de dosis de somatrogón (MOD-4023) en comparación con el tratamiento diario con hormona de crecimiento humana recombinante (r-hGH) en niños prepúberes con deficiencia de la hormona del crecimiento. Incluyó 53 pacientes.

En la visita de los 12 meses, la media de la velocidad de crecimiento (HV) de las cohortes con somatropín correspondió a 10,4 cm/año (IC del 95%: 8,9; 12,0), a 11,0 cm/año (IC del 95%: 9,7; 12,2) y a 11,4 cm/año (IC del 95%: 9,2; 13,7) en las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente. La media de la HV para el grupo con el Genotropin correspondió a 12,5 cm/año (IC del 95%: 11,0; 13,9 cm/año). Treinta de los pacientes que recibieron el tratamiento con somatropín (71,4%; N=42, cohortes 1 a la 3), presentaron un total de 131 eventos adversos (EA). Ocho pacientes a quienes se les administró el Genotropin® (72,7%; N=11) presentaron un total de 33 EA. No se produjeron EA que provocaran la interrupción de los tratamientos con MOD-4023 o con el Genotropin.

Los datos de seguimiento abierto de un solo brazo de pacientes incluidos en el estudio NCT01592500 (en FDA dice 7 años) adicionales de tratamiento con somatrogón son consistentes con los de la primera parte del estudio.

Adicionalmente, presenta el estudio NCT03831880 (C0311002) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto y cruzado que evaluó la percepción del sujeto de la carga de tratamiento con la administración semanal de la hormona del crecimiento (somatrogón) en comparación con las inyecciones diarias de la hormona del crecimiento (Genotropin®) en niños con insuficiencia de la hormona de crecimiento; incluyó 87 pacientes (43 en la secuencia de Genotropin® y luego de somatrogón; y 44 en la secuencia del somatrogón y luego del Genotropin®), quienes fueron tratados durante 12 semanas con cada uno de los tratamientos. Mediante el cuestionario de la DCOA 1 se encontró una mayor carga de tratamiento evaluada con el puntaje total de interferencia global de la vida durante la administración diaria de Genotropin® (24,1 vs 8,4). No se hicieron evaluaciones de eficacia.

El estudio NCT01909479 (CP-4-005) de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (DBPC) fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de un producto de hormona del crecimiento humano (hGH) de acción prolongada (MOD-4023, somatrogón) en sujetos adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento 202 participantes se asignaron de forma aleatoria en una proporción 2:1 para recibir el somatrogón o el placebo. En la semana 26 no se encontró diferencia

estadísticamente significativa en la variable principal cambio en la masa adiposa (FM) (kg) del tronco, en algunas variables secundarias se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La Sala considera que, dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1 Medicamentos de Síntesis

##### 3.4.1.1 GLAUCOPROST SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 19950508  
Radicado : 20231053012  
Fecha : 2/03/2023  
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

**Composición:** Cada 1 mL contiene Travoprost 40 µg

**Forma farmacéutica:** Solución Oftálmica

**Indicaciones:** (Del Registro)

Glaucoma de ángulo abierto

**Contraindicaciones:** (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de glauco-prost. Travoprost puede ser abortivo, por lo tanto, no debe ser utilizado en mujeres embarazadas o con presunción de embarazo.

Advertencias: se ha comunicado que Travoprost provoca cambios en los tejidos pigmentados. Los cambios informados con mayor frecuencia han sido: o aumento en la pigmentación del iris y del párpado aumento en la pigmentación y crecimiento de las pestañas. Travoprost puede producir un cambio gradual del color del iris aumentando la

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cantidad de pigmento marrón del iris, incrementando la cantidad de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Este efecto se observó más frecuentemente en pacientes con iris de color mixto, por ejemplo: azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón, no obstante, también fue observado en iris marrones. Este cambio se debe a un aumento en el contenido de melanina en los melanocitos del endotelio del iris. Los efectos a largo plazo sobre los melanocitos y las consecuencias de lesión potencial al melanocito y/o una deposición de gránulos de pigmento en otras áreas oculares, se desconocen actualmente. El cambio en el color del iris ocurre lentamente y puede no ser percibido por varios meses o años. Antes de instituir el tratamiento con glaucoprost los pacientes deben ser informados de la posibilidad de un cambio de color del iris. Se informaron casos de oscurecimiento de la piel de la zona palpebral asociado al uso de travoprost. Travoprost puede causar un cambio gradual de las pestañas en su largo, grosor, pigmentación y/o cantidad de las mismas. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente (cambio de color del iris, tejido periorbitario y pestañas en un ojo respecto al otro) y en una potencial disparidad en el largo, grosor y número de pestañas entre los ojos.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 4164401848-264-C.V. 1 – 17. Versión No. 8 (13/Oct/2020) allegado mediante radicado 20231053012

### **Nuevas indicaciones:**

Indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular con intolerancia o respuesta insuficiente a otras medicaciones para disminuir la presión intraocular (es decir, que no lograron alcanzar la presión intraocular deseada o ideal, según pudo determinarse luego de múltiples mediciones efectuadas a lo largo de un determinado período de estudio).

### **Nuevas precauciones o advertencias:**

Precauciones:

Los pacientes pueden desarrollar lentamente una pigmentación marrón más acentuada del iris. Este cambio puede no ser notable durante meses o años. Hasta el momento se desconoce el exacto mecanismo de acción.

Típicamente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia en los ojos afectados, pero todo el iris o parte de él pueden también

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tornarse amarronados. Hasta que se disponga de mayor información acerca del incremento de la pigmentación marrón, los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo del cuadro clínico, el tratamiento puede ser suspendido si aparece el incremento de la pigmentación.

Durante las investigaciones clínicas, el incremento de la pigmentación marrón del iris no continuó progresando después de la suspensión del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente. Ni los nevus, ni las pecas del iris fueron afectados por el tratamiento. El Travoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación activa (iritis/uveítis). Se informaron casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoideo, durante el tratamiento con Travoprost solución oftálmica.

El Travoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con implante de lente intraocular en cámara posterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular.

No hay experiencia en el uso de Travoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito. El Travoprost no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática por lo tanto debe ser utilizado con precaución en los mismos. Debido a que las prostaglandinas son biológicamente activas y pueden absorberse a través de la piel, las mujeres embarazadas o que intentan estarlo deben tomar precauciones apropiadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En caso de contacto accidental con los componentes del frasco, limpiar completamente el área expuesta con agua y jabón inmediatamente.

#### Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad

El Travoprost no fue mutagénico en test de Ames, en micronúcleo murino y en el ensayo de aberración cromosómica de la rata. Se observó un ligero aumento en la frecuencia mutante en uno de los dos ensayos del linfoma murino en presencia de enzimas de activación S-9 en ratas. El Travoprost no ha demostrado poseer ningún efecto sobre los índices de apareamiento o la fertilidad en ratas machos o hembras con dosis subcutáneas de hasta 10 µg/kg/día (aproximadamente 250 veces la dosis máxima ocular humana recomendada). Con dosis de 10 µg/kg/día, la cantidad media de cuerpo lúteo se redujo y las pérdidas posteriores a la implantación aumentaron. Estos efectos no se observaron con dosis de 3 µg/kg/día (75 veces la dosis máxima ocular humana recomendada).

#### Embarazo y Lactancia

El Travoprost fue teratogénico en ratas, con dosis intravenosas (IV) de hasta 10 µg/kg/día (aproximadamente 250 veces la dosis máxima ocular humana recomendada), lo que se evidenció por un aumento en la incidencia de las malformaciones esqueléticas, externas y

viscerales, tal como esternebras fusionadas e hidrocefalia. El Travoprost no fue teratogénico en ratas con dosis intravenosas (IV) de hasta 3 µg/kg/día (75 veces la dosis máxima ocular humana recomendada), y en ratones con dosis subcutáneas de hasta 1,0 µg/kg/día (25 veces la dosis máxima ocular humana recomendada). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. El Travoprost puede interferir en el mantenimiento del embarazo y no debe ser utilizado en mujeres embarazadas o con presunción de embarazo. No se ha establecido si el Travoprost es excretado en la leche humana; se debe actuar con precaución cuando el Travoprost es administrado a una mujer que amamanta.

#### Empleo en pediatría

Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a menores de 3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad. En niños menores de 3 años que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej. trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

#### Empleo en geriatría

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad entre los pacientes geriátricos y otros pacientes adultos.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231053012 se solicita modificación de indicaciones y precauciones o advertencias, y aprobación de inserto versión 4164401848-264-C.V. 1 – 17. Versión No. 8 (13/Oct/2020) allegado mediante radicado 20231053012 para el medicamento GLAUCOPROST SOLUCIÓN OFTÁLMICA cuyo principio activo es Travoprost 40 µg.

Está circunscribiendo la indicación dado que lo aprobado según el registro sanitario es: “Glaucoma de ángulo abierto”, mientras que ahora el texto de la indicación es: “Indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular con intolerancia o respuesta insuficiente a otras medicaciones para disminuir la presión intraocular...”.

En el Acta No. 15 del 2005, numeral 2.16.39 (SEMPB), en la que se aprobó el inserto, figura la indicación como la solicita ahora el interesado.

Incluye en la información allegada un estudio de adyuvancia con timolol en pacientes que no habían respondido adecuadamente, pero también allega resúmenes de estudios donde se utilizó de primera línea (folio 56 del documento).

En cuanto a la modificación de advertencias, en lo relacionado con cambios en el color del iris, la información es más clara y actualizada. Adicionalmente, agrega en advertencias: “Travoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación activa (iritis/uveítis). Se informaron casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoideo, durante el tratamiento con Travoprost solución oftálmica.

Travoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con implante de lente intraocular en cámara posterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular.

No hay experiencia en el uso de Travoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito.

Travoprost no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática por lo tanto debe ser utilizado con precaución en los mismos.

Debido a que las prostaglandinas son biológicamente activas y pueden absorberse a través de la piel, las mujeres embarazadas o que intentan estarlo deben tomar precauciones apropiadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En caso de contacto accidental con los componentes del frasco, limpiar completamente el área expuesta con agua y jabón inmediatamente”.

De acuerdo con lo anterior, la Sala recomienda aprobar:

- modificación de indicaciones
- modificación de precauciones
- inserto (Versión 4164401848-264-C.V. 1 – 17. Versión No. 8 (13/Oct/2020))

#### **Nuevas indicaciones:**

Indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular con intolerancia o respuesta insuficiente a otras medicaciones para disminuir la presión intraocular (es decir, que no lograron alcanzar la presión intraocular deseada o ideal, según pudo determinarse luego de múltiples mediciones efectuadas a lo largo de un determinado período de estudio).

#### **Nuevas precauciones o advertencias:**

#### **Precauciones:**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes pueden desarrollar lentamente una pigmentación marrón más acentuada del iris. Este cambio puede no ser notable durante meses o años. Hasta el momento se desconoce el exacto mecanismo de acción.

Típicamente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia en los ojos afectados, pero todo el iris o parte de él pueden también tornarse amarronados. Hasta que se disponga de mayor información acerca del incremento de la pigmentación marrón, los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo del cuadro clínico, el tratamiento puede ser suspendido si aparece el incremento de la pigmentación.

Durante las investigaciones clínicas, el incremento de la pigmentación marrón del iris no continuó progresando después de la suspensión del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente. Ni los nevus, ni las pecas del iris fueron afectados por el tratamiento. El Travoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación activa (iritis/uveítis). Se informaron casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoideo, durante el tratamiento con Travoprost solución oftálmica.

El Travoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con implante de lente intraocular en cámara posterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular.

No hay experiencia en el uso de Travoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito. El Travoprost no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática por lo tanto debe ser utilizado con precaución en los mismos. Debido a que las prostaglandinas son biológicamente activas y pueden absorberse a través de la piel, las mujeres embarazadas o que intentan estarlo deben tomar precauciones apropiadas para evitar la exposición directa al contenido del frasco. En caso de contacto accidental con los componentes del frasco, limpiar completamente el área expuesta con agua y jabón inmediatamente.

### **Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad**

El Travoprost no fue mutagénico en test de Ames, en micronúcleo murino y en el ensayo de aberración cromosómica de la rata. Se observó un ligero aumento en la frecuencia mutante en uno de los dos ensayos del linfoma murino en presencia de enzimas de activación S-9 en ratas. El Travoprost no ha demostrado poseer ningún efecto sobre los índices de apareamiento o la fertilidad en ratas machos o hembras con dosis subcutáneas de hasta 10 µg/kg/día (aproximadamente 250 veces la dosis máxima ocular humana recomendada). Con dosis de 10 µg /kg/día, la cantidad media

de cuerpo lúteo se redujo y las pérdidas posteriores a la implantación aumentaron. Estos efectos no se observaron con dosis de 3 µg /kg/día (75 veces la dosis máxima ocular humana recomendada).

### Embarazo y Lactancia

El Travoprost fue teratogénico en ratas, con dosis intravenosas (IV) de hasta 10 µg/kg/día (aproximadamente 250 veces la dosis máxima ocular humana recomendada), lo que se evidenció por un aumento en la incidencia de las malformaciones esqueléticas, externas y viscerales, tal como esternebras fusionadas e hidrocefalia. El Travoprost no fue teratogénico en ratas con dosis intravenosas (IV) de hasta 3 µg/kg/día (75 veces la dosis máxima ocular humana recomendada), y en ratones con dosis subcutáneas de hasta 1,0 µg/kg/día (25 veces la dosis máxima ocular humana recomendada). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. El Travoprost puede interferir en el mantenimiento del embarazo y no debe ser utilizado en mujeres embarazadas o con presunción de embarazo. No se ha establecido si el Travoprost es excretado en la leche humana; se debe actuar con precaución cuando el Travoprost es administrado a una mujer que amamanta.

### Empleo en pediatría

Los datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad de 2 meses a menores de 3 años (9 pacientes) son limitados. No se dispone de datos en niños menores de 2 meses de edad. En niños menores de 3 años que sufren principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (p. ej. trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

### Empleo en geriatría

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad entre los pacientes geriátricos y otros pacientes adultos.

#### 3.4.1.2 CEUMID® 500 mg

Expediente : 20007896  
Radicado : 20231053114  
Fecha : 02/03/2023  
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S.

### Composición:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada comprimido recubierto contiene Levetiracetam 500 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones: (Del Registro)**

Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes epilépticos adultos.

**Contraindicaciones: (Del Registro)**

Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

**Advertencias y precauciones: (Del Registro)**

Suspensión definitiva: De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático: La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis

Depresión y/o ideación suicida: Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica: La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Embarazo y lactancia:

**Fertilidad:** No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

**Embarazo:** Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

**Lactancia:** Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Inserto Versión PRO SCM42049 / 1-11-2022 allegado mediante radicado 20231053114

### Nuevas indicaciones:

Ceumid contiene a levetiracetam como principio activo, un medicamento antiepiléptico.

Ceumid está indicado para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 6 años (con capacidad de ingerir comprimidos).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ceumid está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil. Ceumid está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 6 años (con capacidad de ingerir comprimidos) con epilepsia generalizada idiopática.

En la población pediátrica los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes con un peso corporal superior a 20 kg.

### **Nuevas contraindicaciones:**

**NO TOME CEUMID SI** Es alérgico a levetiracetam o a algunos de los demás componentes de este medicamento.

### **-Nuevas precauciones y advertencias:**

**Alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos:** Levetiracetam puede causar alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos entre los que se incluyen agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad. Por lo tanto, los pacientes tratados con Ceumid deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas psiquiátricos.

**Comportamiento e ideación suicida:** Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido levetiracetam, incrementan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitorizados ante la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamiento o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos, en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Mantenga todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.

**Somnolencia y fatiga:** Levetiracetam puede causar somnolencia y fatiga (generalmente dentro de las 4 semanas de tratamiento). Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Anafilaxia y angioedema:** Levetiracetam puede provocar anafilaxia o angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los síntomas y signos incluyen: hipotensión, urticaria, erupción cutánea, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos reportados, las reacciones fueron potencialmente mortales y requirieron tratamiento de emergencia. Si desarrolla signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, debe suspender Ceumid y debe buscar atención médica inmediata. Ceumid debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

**Reacciones dermatológicas graves:** Se han reportado en pacientes tratados con levetiracetam reacciones dermatológicas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (con una mediana de tiempo de inicio de 14 a 17 días, pero se han informado casos al menos cuatro meses después del inicio del tratamiento). También se ha informado recurrencia de las reacciones cutáneas graves después de la reexposición con levetiracetam. Ceumid debe suspenderse a la primera señal de una erupción cutánea, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el uso de este medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ / NET, levetiracetam no debe reanudarse y debe ser considerado algún tratamiento alternativo.

**Dificultades de coordinación:** Levetiracetam puede causar dificultades de coordinación (ataxia, marcha anormal o falta de coordinación). Estos eventos ocurren con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Convulsiones luego de la interrupción brusca:** Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, levetiracetam generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de una mayor frecuencia de convulsiones y estado epiléptico. Si se necesita un retiro debido a una reacción adversa grave, se puede considerar la interrupción rápida.

**Alteraciones hematológicas:** Levetiracetam puede causar anomalías hematológicas que incluyen disminuciones en los recuentos de glóbulos blancos (GB), neutrófilos y glóbulos rojos (GR); disminución de la hemoglobina y hematocrito; y aumentos en los recuentos de eosinófilos. También se han informado casos de agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Se recomienda un recuento sanguíneo completo en pacientes que experimentan debilidad significativa, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

**Control de las convulsiones durante el embarazo:** Los cambios fisiológicos pueden disminuir gradualmente los niveles plasmáticos de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre. Se recomienda que las pacientes sean monitoreadas cuidadosamente durante el embarazo. La vigilancia estrecha debe continuar durante el período posparto, especialmente si la dosis se cambió durante el embarazo.

**Información importante sobre alguno de los componentes de este medicamento:** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante Rojo allura laca aluminica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### **Poblaciones especiales:**

**Uso pediátrico:** Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes de 1 mes a 16 años de edad. Sin embargo, la formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. La recomendación de dosificación en estos pacientes pediátricos varía según el grupo de edad y se basa en el peso. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adolescentes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con epilepsia generalizada idiopática. Los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes pediátricos con un peso corporal superior a 20 kg. La seguridad y eficacia para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 1 mes; terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes pediátricos menores de 12 años; y la terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 6 años no se han establecido.

**Uso geriátrico:** El levetiracetam se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento de levetiracetam disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver “Cómo tomar Ceumid”).

**EMBARAZO Y LACTANCIA** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

**Embarazo:** Los niveles plasmáticos de levetiracetam pueden disminuir durante el embarazo, siendo esta disminución más pronunciada durante el tercer trimestre, y por lo tanto pueden ser necesarios ajustes de dosis para mantener la respuesta clínica. Si bien los estudios disponibles no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, no se ha identificado un riesgo asociado al medicamento con defectos congénitos mayores o

abortos espontáneos. Usted y su médico deberán decidir si debe tomar Ceumid durante el embarazo.

**Lactancia:** Levetiracetam se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de levetiracetam en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del medicamento y cualquier posible efecto adverso en el lactante de levetiracetam o de la afección materna subyacente.

**CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS** No conduzca, opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. Este medicamento puede causarle mareos o sueño.

### **Nuevas Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se describen en profundidad en la sección “precauciones y advertencias”: alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos, comportamiento e ideación suicida, somnolencia y fatiga, reacciones anafilácticas y angioedema, reacciones dermatológicas graves, alteraciones en la coordinación y alteraciones hematológicas.

### **Experiencia en estudios clínicos de la literatura con levetiracetam:**

#### ***Convulsiones de inicio parcial***

*Pacientes adultos:* Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, astenia, infección, mareos. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: astenia, somnolencia, dolor de cabeza, infección, mareos, dolor, faringitis, depresión, nerviosismo, rinitis, anorexia, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, aumento de tos, diplopía, labilidad emocional, hostilidad, parestesia, sinusitis. Reacciones adversas más comunes (>1 %) que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: somnolencia, mareos.

#### ***Pacientes pediátricos de 4 años a <16 años***

Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concurrente de FAE: dolor de cabeza, nasofaringitis, vómitos, somnolencia, fatiga, agresión, tos, congestión nasal, dolor abdominal superior, disminución del apetito, comportamiento anormal, mareo, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, diarrea, letargo, insomnio, agitación, anorexia, lesión craneal, estado de ánimo alterado,

estreñimiento, contusión, depresión, caídas, influenza, labilidad afectiva, ansiedad, artralgia, estado confusional, conjuntivitis, dolor de oído, gastroenteritis, esguince articular, cambios de humor, dolor de cuello, rinitis, sedación.

#### Convulsiones mioclónicas

*Pacientes de 12 años de edad y mayores:* Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello y faringitis. Reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en al menos el 5 %) con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello, faringitis, depresión, influenza, vértigo.

Reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, diplopía, hipersomnia, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

#### **Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

*Pacientes de 4 años de edad y mayores:* Reacción adversa más común con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: nasofaringitis. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que se le agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: nasofaringitis, fatiga, diarrea, irritabilidad, cambios de humor. Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en adultos: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, eccema, deterioro de la memoria, mialgia y visión borrosa.

**Comparación de género, edad y raza:** El perfil general de reacciones adversas de levetiracetam es similar entre mujeres y hombres. No hay datos suficientes para respaldar una declaración sobre la distribución de reacciones adversas por edad y raza.

#### **Experiencia posterior a la comercialización de levetiracetam descrita en la literatura:**

Durante el uso posterior a la aprobación de levetiracetam se ha identificado (ordenado alfabéticamente): agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, ataque de pánico, coreoatetosis, debilidad muscular, discinesia, empeoramiento de las convulsiones, eritema multiforme, hepatitis, hiponatremia, insuficiencia hepática, lesión renal aguda, pancitopenia (con supresión de la médula ósea identificada en algunos de estos casos), pancreatitis, pérdida de peso, prueba de función hepática anormal, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), trombocitopenia. Se ha informado de alopecia; se observó la recuperación en la mayoría de los casos en los que se interrumpió el tratamiento

**Comunicación de efectos adversos:** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones advertencias y aprobación de información de IPP versión 02 de octubre 2022 (monografía) e inserto (prospecto) versión PRO SCM42049 / 1-11-2022 allegados mediante radicado 20231053114; para el producto CEUMID® 500 mg, principio activo levetiracetam.

La Sala recomienda aprobar las indicaciones así:

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes desde los 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- Crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

La Sala considera que se deben incluir los siguientes textos:

#### Posología

##### Instrucciones de administración importantes

Ceumid se administra por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos de Ceumid deben tragarse enteros. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

El régimen de dosificación de levetiracetam depende de la indicación, el grupo de edad, la forma de dosificación y la función renal.

En la población pediátrica los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes con un peso corporal superior a 20 kg.

##### Dosificación para convulsiones de inicio parcial

La dosificación recomendada para la monoterapia y la terapia adyuvante es la misma; como se describe a continuación.

##### *Adultos de 16 años de edad y mayores:*

Inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Se pueden administrar incrementos de dosis adicionales (1000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día otorguen un beneficio adicional.

##### *Pacientes Pediátricos (12 años a < 16 años)*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la dosificación en pacientes pediátricos que pesan de 20 a 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrada dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg hasta una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día).

Para la dosificación en pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día).

Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día).

**Dosificación para convulsiones mioclónicas en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil**

Inicie el tratamiento con una dosis de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumente la dosis en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado la eficacia de dosis inferiores a 3000 mg/día.

**Dosificación para convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

**Adultos de 16 años de edad y mayores:**

Inicie el tratamiento con una dosis de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumente la dosis en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. La eficacia de dosis inferiores a 3000 mg/día no ha sido adecuadamente estudiada.

**Pacientes pediátricos de 12 a <16 años de edad:**

Inicie el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg dividida en 2 tomas (10 mg/kg dos veces al día). Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg dos veces al día). La eficacia de dosis inferiores a 60 mg/kg/día no ha sido adecuadamente estudiada. Sólo se deben administrar comprimidos enteros.

**Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal**

La dosificación de levetiracetam debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Los ajustes de dosis recomendados para adultos se muestran en la Tabla 1. Para calcular la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal, se debe calcular el aclaramiento de creatinina ajustado por superficie corporal. Para hacer esto, primero se debe calcular una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min utilizando la siguiente fórmula:

$$Clcr = \frac{[(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (kg)}] \times 0.85 \text{ (en pacientes femeninas)}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/mL)}}$$

Luego, CLcr se ajusta para el área de superficie corporal (ASC) de la siguiente manera:

$$Clcr \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{Clcr \text{ (mL/min)}}{ASC \text{ sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

**Tabla 1: Régimen de ajuste de dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal**

Grupo	Aclaramiento de la creatinina (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosis	Frecuencia
Normal	mayor a 80	500 - 1500	Cada 12 horas
Leve	50 - 80	500 - 1000	Cada 12 horas
Moderado	30 - 50	250 - 750	Cada 12 horas
Severo	menor a 30	250 - 500	Cada 12 horas
Pacientes con ERET en diálisis		500 - 1000*	Cada 24 horas*

\* Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

#### **Descontinuación de Levetiracetam**

Evite la suspensión abrupta de levetiracetam para reducir el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico.

#### **Contraindicaciones**

Ceumid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al levetiracetam, o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema.

- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones advertencias**

#### **-Nuevas precauciones y advertencias:**

**Alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos:** Levetiracetam puede causar alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos entre los que se incluyen agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad. Por lo tanto, los pacientes tratados con Ceumid deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas psiquiátricos.

**Comportamiento e ideación suicida:** Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido levetiracetam, incrementan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitorizados ante la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamiento o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos, en el estado

de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Mantenga todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.

**Somnolencia y fatiga:** Levetiracetam puede causar somnolencia y fatiga (generalmente dentro de las 4 semanas de tratamiento). Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Anafilaxia y angioedema:** Levetiracetam puede provocar anafilaxia o angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los síntomas y signos incluyen: hipotensión, urticaria, erupción cutánea, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos reportados, las reacciones fueron potencialmente mortales y requirieron tratamiento de emergencia. Si desarrolla signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, debe suspender Ceumid y debe buscar atención médica inmediata. Ceumid debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

**Reacciones dermatológicas graves:** Se han reportado en pacientes tratados con levetiracetam reacciones dermatológicas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (con una mediana de tiempo de inicio de 14 a 17 días, pero se han informado casos al menos cuatro meses después del inicio del tratamiento). También se ha informado recurrencia de las reacciones cutáneas graves después de la reexposición con levetiracetam. Ceumid debe suspenderse a la primera señal de una erupción cutánea, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el uso de este medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ / NET, levetiracetam no debe reanudarse y debe ser considerado algún tratamiento alternativo.

**Dificultades de coordinación:** Levetiracetam puede causar dificultades de coordinación (ataxia, marcha anormal o falta de coordinación). Estos eventos ocurren con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Convulsiones luego de la interrupción brusca:** Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, levetiracetam generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de una mayor frecuencia de convulsiones y estado epiléptico. Si se necesita un retiro debido a una reacción adversa grave, se puede considerar la interrupción rápida.

**Alteraciones hematológicas:** Levetiracetam puede causar anomalías hematológicas que incluyen disminuciones en los recuentos de glóbulos blancos (GB), neutrófilos y glóbulos rojos (GR); disminución de la hemoglobina y hematocrito; y aumentos en los recuentos de eosinófilos. También se han informado casos de agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Se recomienda un recuento sanguíneo completo en pacientes que experimentan debilidad significativa, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

**Control de las convulsiones durante el embarazo:** Los cambios fisiológicos pueden disminuir gradualmente los niveles plasmáticos de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre. Se recomienda que las pacientes sean monitoreadas cuidadosamente durante el embarazo. La vigilancia estrecha debe continuar durante el período posparto, especialmente si la dosis se cambió durante el embarazo.

**Información importante sobre alguno de los componentes de este medicamento:** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante Rojo allura laca aluminica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **Poblaciones especiales:**

**Uso pediátrico:** Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes de 1 mes a 16 años de edad. Sin embargo, la formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. La recomendación de dosificación en estos pacientes pediátricos varía según el grupo de edad y se basa en el peso. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adolescentes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con epilepsia generalizada idiopática. Los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes pediátricos con un peso corporal superior a 20 kg. La seguridad y eficacia para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 1 mes; terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes pediátricos menores de 12 años; y la terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 6 años no se han establecido.

**Uso geriátrico:** El levetiracetam se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más

probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento de levetiracetam disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver “Cómo tomar Ceumid”).

**EMBARAZO Y LACTANCIA** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

**Embarazo:** Los niveles plasmáticos de levetiracetam pueden disminuir durante el embarazo, siendo esta disminución más pronunciada durante el tercer trimestre, y por lo tanto pueden ser necesarios ajustes de dosis para mantener la respuesta clínica. Si bien los estudios disponibles no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, no se ha identificado un riesgo asociado al medicamento con defectos congénitos mayores o abortos espontáneos. Usted y su médico deberán decidir si debe tomar Ceumid durante el embarazo.

**Lactancia:** Levetiracetam se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de levetiracetam en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del medicamento y cualquier posible efecto adverso en el lactante de levetiracetam o de la afección materna subyacente.

**CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS** No conduzca, opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. Este medicamento puede causarle mareos o sueño.

### Nuevas Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen en profundidad en la sección “precauciones y advertencias”: alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos, comportamiento e ideación suicida, somnolencia y fatiga, reacciones anafilácticas y angioedema, reacciones dermatológicas graves, alteraciones en la coordinación y alteraciones hematológicas.

**Experiencia en estudios clínicos de la literatura con levetiracetam:**  
*Convulsiones de inicio parcial*

***Pacientes adultos:*** Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, astenia, infección, mareos. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: astenia, somnolencia, dolor de cabeza, infección, mareos, dolor, faringitis, depresión, nerviosismo, rinitis, anorexia, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, aumento de tos, diplopía, labilidad emocional, hostilidad, parestesia, sinusitis. Reacciones adversas más comunes (>1 %) que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: somnolencia, mareos.

#### **Pacientes pediátricos de 4 años a <16 años**

Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concurrente de FAE: dolor de cabeza, nasofaringitis, vómitos, somnolencia, fatiga, agresión, tos, congestión nasal, dolor abdominal superior, disminución del apetito, comportamiento anormal, mareo, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, diarrea, letargo, insomnio, agitación, anorexia, lesión craneal, estado de ánimo alterado, estreñimiento, contusión, depresión, caídas, influenza, labilidad afectiva, ansiedad, artralgia, estado confusional, conjuntivitis, dolor de oído, gastroenteritis, esguince articular, cambios de humor, dolor de cuello, rinitis, sedación.

#### **Convulsiones mioclónicas**

***Pacientes de 12 años de edad y mayores:*** Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello y faringitis. Reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en al menos el 5 %) con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello, faringitis, depresión, influenza, vértigo.

Reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, diplopía, hipersomnía, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

#### **Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

***Pacientes de 4 años de edad y mayores:*** Reacción adversa más común con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: nasofaringitis. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que se le agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: nasofaringitis, fatiga, diarrea, irritabilidad, cambios de humor. Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en adultos: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, eccema, deterioro de la memoria, mialgia y visión borrosa.

**Comparación de género, edad y raza:** El perfil general de reacciones adversas de levetiracetam es similar entre mujeres y hombres. No hay datos suficientes para

respaldar una declaración sobre la distribución de reacciones adversas por edad y raza.

**Experiencia posterior a la comercialización de levetiracetam descrita en la literatura:** Durante el uso posterior a la aprobación de levetiracetam se ha identificado (ordenado alfabéticamente): agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, ataque de pánico, coreoatetosis, debilidad muscular, discinesia, empeoramiento de las convulsiones, eritema multiforme, hepatitis, hiponatremia, insuficiencia hepática, lesión renal aguda, pancitopenia (con supresión de la médula ósea identificada en algunos de estos casos), pancreatitis, pérdida de peso, prueba de función hepática anormal, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), trombocitopenia. Se ha informado de alopecia; se observó la recuperación en la mayoría de los casos en los que se interrumpió el tratamiento

**Comunicación de efectos adversos:** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

### 3.4.1.3 CEUMID® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 MG

Expediente : 20007895  
Radicado : 20231053119  
Fecha : 2/03/2023  
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

#### Composición:

Cada comprimido contiene: Levetiracetam 1000 mg;

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes epilépticos adultos.

#### Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.
- Advertencias y precauciones suspensión definitiva: de acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).
- Deterioro renal o hepático: la administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis
- Depresión y/o ideación suicida: se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido. Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.
- Población pediátrica: la formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.
- Embarazo y lactancia: fertilidad no se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.
- Embarazo levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario. No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.
- Lactancia levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Inserto Versión PRO SCM42049/1-11-2022 allegado mediante radicado 20231053119

### **Nuevas indicaciones:**

**Ceumid** contiene a levetiracetam como principio activo, un medicamento antiepiléptico.

**Ceumid** está indicado para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes a partir de 6 años (con capacidad de ingerir comprimidos).

**Ceumid** está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

**Ceumid** está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 6 años (con capacidad de ingerir comprimidos) con epilepsia generalizada idiopática. En la población pediátrica los comprimidos de **Ceumid** deben prescribirse para pacientes con un peso corporal superior a 20 kg.

### **Nuevas contraindicaciones:**

**NO TOME CEUMID SI** Es alérgico a levetiracetam o a algunos de los demás componentes de este medicamento.

### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos:** Levetiracetam puede causar alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos entre los que se incluyen agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo tanto, los pacientes tratados con **Ceumid** deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas psiquiátricos.

**Comportamiento e ideación suicida:** Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido levetiracetam, incrementan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitorizados ante la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamiento o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos, en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Mantenga todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.

**Somnolencia y fatiga:** Levetiracetam puede causar somnolencia y fatiga (generalmente dentro de las 4 semanas de tratamiento). Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con **Ceumid** para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. **Anafilaxia y angioedema:** Levetiracetam puede provocar anafilaxia o angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los síntomas y signos incluyen: hipotensión, urticaria, erupción cutánea, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos reportados, las reacciones fueron potencialmente mortales y requirieron tratamiento de emergencia. Si desarrolla signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, debe suspender **Ceumid** y debe buscar atención médica inmediata. **Ceumid** debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

**Reacciones dermatológicas graves:** Se han reportado en pacientes tratados con levetiracetam reacciones dermatológicas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (con una mediana de tiempo de inicio de 14 a 17 días, pero se han informado casos al menos cuatro meses después del inicio del tratamiento).

También se ha informado recurrencia de las reacciones cutáneas graves después de la reexposición con levetiracetam. **Ceumid** debe suspenderse a la primera señal de una erupción cutánea, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el uso de este medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ / NET, levetiracetam no debe reanudarse y debe ser considerado algún tratamiento alternativo.

**Dificultades de coordinación:** Levetiracetam puede causar dificultades de coordinación (ataxia, marcha anormal o falta de coordinación). Estos eventos ocurren con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Se debe monitorear a los

pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con **Ceumid** para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. **Convulsiones luego de la interrupción brusca:** Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, levetiracetam generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de una mayor frecuencia de convulsiones y estado epiléptico. Si se necesita un retiro debido a una reacción adversa grave, se puede considerar la interrupción rápida.

**Alteraciones hematológicas:** Levetiracetam puede causar anomalías hematológicas que incluyen disminuciones en los recuentos de glóbulos blancos (GB), neutrófilos y glóbulos rojos (GR); disminución de la hemoglobina y hematocrito; y aumentos en los recuentos de eosinófilos. También se han informado casos de agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Se recomienda un recuento sanguíneo completo en pacientes que experimentan debilidad significativa, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

**Control de las convulsiones durante el embarazo:** Los cambios fisiológicos pueden disminuir gradualmente los niveles plasmáticos de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre. Se recomienda que las pacientes sean monitoreadas cuidadosamente durante el embarazo. La vigilancia estrecha debe continuar durante el período posparto, especialmente si la dosis se cambió durante el embarazo.

**Información importante sobre alguno de los componentes de este medicamento:** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante Rojo allura laca aluminica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

**Poblaciones especiales: Uso pediátrico:** Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes de 1 mes a 16 años de edad. Sin embargo, la formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. La recomendación de dosificación en estos pacientes pediátricos varía según el grupo de edad y se basa en el peso. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adolescentes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con epilepsia generalizada idiopática. Los comprimidos de **Ceumid** deben prescribirse para pacientes pediátricos con un peso corporal superior a 20 kg. La seguridad y eficacia para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 1 mes; terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes pediátricos

menores de 12 años; y la terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 6 años no se han establecido.

**Uso geriátrico:** El levetiracetam se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento de levetiracetam disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver “Cómo tomar **Ceumid**”).

**EMBARAZO Y LACTANCIA** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **Embarazo:** Los niveles plasmáticos de levetiracetam pueden disminuir durante el embarazo, siendo esta disminución más pronunciada durante el tercer trimestre, y por lo tanto pueden ser necesarios ajustes de dosis para mantener la respuesta clínica. Si bien los estudios disponibles no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, no se ha identificado un riesgo asociado al medicamento con defectos congénitos mayores o abortos espontáneos. Usted y su médico deberán decidir si debe tomar **Ceumid** durante el embarazo.

**Lactancia:** Levetiracetam se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de levetiracetam en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del medicamento y cualquier posible efecto adverso en el lactante de levetiracetam o de la afección materna subyacente.

**CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS** No conduzca, opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que haya adquirido suficiente experiencia con **Ceumid** para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. Este medicamento puede causarle mareos o sueño.

- **Nuevas reacciones advertencias:**  
-

Las siguientes reacciones adversas se describen en profundidad en la sección “precauciones y advertencias”: alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos, comportamiento e ideación suicida, somnolencia y fatiga, reacciones anafilácticas y

angioedema, reacciones dermatológicas graves, alteraciones en la coordinación y alteraciones hematológicas.

### **Experiencia en estudios clínicos de la literatura con levetiracetam:**

#### **Convulsiones de inicio parcial**

*Pacientes adultos:* Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, astenia, infección, mareos. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: astenia, somnolencia, dolor de cabeza, infección, mareos, dolor, faringitis, depresión, nerviosismo, rinitis, anorexia, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, aumento de tos, diplopía, labilidad emocional, hostilidad, parestesia, sinusitis. Reacciones adversas más comunes (>1 %) que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: somnolencia, mareos.

*Pacientes pediátricos de 4 años a <16 años:* Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concurrente de FAE: dolor de cabeza, nasofaringitis, vómitos, somnolencia, fatiga, agresión, tos, congestión nasal, dolor abdominal superior, disminución del apetito, comportamiento anormal, mareo, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, diarrea, letargo, insomnio, agitación, anorexia, lesión craneal, estado de ánimo alterado, estreñimiento, contusión, depresión, caídas, influenza, labilidad afectiva, ansiedad, artralgia, estado confusional, conjuntivitis, dolor de oído, gastroenteritis, esguince articular, cambios de humor, dolor de cuello, rinitis, sedación.

#### **Convulsiones mioclónicas**

*Pacientes de 12 años de edad y mayores:* Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello y faringitis. Reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en al menos el 5 %) con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello, faringitis, depresión, influenza, vértigo.

Reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, diplopía, hipersomnia, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

#### **Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

*Pacientes de 4 años de edad y mayores:* Reacción adversa más común con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: nasofaringitis. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que se le agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: nasofaringitis, fatiga, diarrea, irritabilidad, cambios de humor. Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en adultos: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, eccema, deterioro de la memoria, mialgia y visión borrosa.

**Comparación de género, edad y raza:** El perfil general de reacciones adversas de levetiracetam es similar entre mujeres y hombres. No hay datos suficientes para respaldar una declaración sobre la distribución de reacciones adversas por edad y raza.

**Experiencia posterior a la comercialización de levetiracetam descrita en la literatura:** Durante el uso posterior a la aprobación de levetiracetam se ha identificado (ordenado alfabéticamente): agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, ataque de pánico, coreoatetosis, debilidad muscular, discinesia, empeoramiento de las convulsiones, eritema multiforme, hepatitis, hiponatremia, insuficiencia hepática, lesión renal aguda, pancitopenia (con supresión de la médula ósea identificada en algunos de estos casos), pancreatitis, pérdida de peso, prueba de función hepática anormal, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), trombocitopenia. Se ha informado de alopecia; se observó la recuperación en la mayoría de los casos en los que se interrumpió el tratamiento.

**Comunicación de efectos adversos:** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones advertencias y aprobación de información de IPP versión 02 de octubre 2022 (monografía) e inserto (prospecto) versión PRO SCM42049 / 1-11-2022 allegados mediante radicado 20231053119; para el producto CEUMID® comprimidos recubiertos 1000 mg, principio activo levetiracetam.

La Sala recomienda aprobar las indicaciones así:

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes desde los 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- **Crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.**
- **Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que se deben incluir los siguientes textos:

#### **Posología**

##### **Instrucciones de administración importantes**

**Ceumid se administra por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos de Ceumid deben tragarse enteros. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.**

**El régimen de dosificación de levetiracetam depende de la indicación, el grupo de edad, la forma de dosificación y la función renal.**

**En la población pediátrica los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes con un peso corporal superior a 20 kg.**

##### **Dosificación para convulsiones de inicio parcial**

**La dosificación recomendada para la monoterapia y la terapia adyuvante es la misma; como se describe a continuación.**

##### ***Adultos de 16 años de edad y mayores:***

**Inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Se pueden administrar incrementos de dosis adicionales (1000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día otorguen un beneficio adicional.**

##### ***Pacientes Pediátricos (12 años a < 16 años)***

**Para la dosificación en pacientes pediátricos que pesan de 20 a 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrada dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg hasta una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día). Para la dosificación en pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día).**

**Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día).**

##### **Dosificación para convulsiones mioclónicas en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil**

**Inicie el tratamiento con una dosis de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumente la dosis en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3000 mg. No se ha estudiado la eficacia de dosis inferiores a 3000 mg/día.**

##### **Dosificación para convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

##### ***Adultos de 16 años de edad y mayores:***

**Inicie el tratamiento con una dosis de 1000 mg/día, administrada dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumente la dosis en 1000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis**

diaria recomendada de 3000 mg. La eficacia de dosis inferiores a 3000 mg/día no ha sido adecuadamente estudiada.

***Pacientes pediátricos de 12 a <16 años de edad:***

Inicie el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/kg dividida en 2 tomas (10 mg/kg dos veces al día). Aumente la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/kg hasta la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg (30 mg/kg dos veces al día). La eficacia de dosis inferiores a 60 mg/kg/día no ha sido adecuadamente estudiada. Sólo se deben administrar comprimidos enteros.

**Ajustes de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal**

La dosificación de levetiracetam debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Los ajustes de dosis recomendados para adultos se muestran en la Tabla 1. Para calcular la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal, se debe calcular el aclaramiento de creatinina ajustado por superficie corporal. Para hacer esto, primero se debe calcular una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr = \frac{[(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (kg)}] \times 0.85 \text{ en pacientes femeninas}}{72 \times \text{creatinina en suero (mg/mL)}}$$

Luego, CLcr se ajusta para el área de superficie corporal (ASC) de la siguiente manera:

$$CLcr \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (mL/min)}}{ASC \text{ sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

**Tabla 1: Régimen de ajuste de dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal**

Grupo	Aclaramiento de la creatinina (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosis	Frecuencia
Normal	mayor a 80	500 - 1500	Cada 12 horas
Leve	50 - 80	500 - 1000	Cada 12 horas
Moderado	30 - 50	250 - 750	Cada 12 horas
Severo	menor a 30	250 - 500	Cada 12 horas
Pacientes con ERET en diálisis		500 - 1000*	Cada 24 horas*

\* Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

**Descontinuación de Levetiracetam**

Evite la suspensión abrupta de levetiracetam para reducir el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico.

**Contraindicaciones**

Ceumid está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al levetiracetam, o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema.

- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones advertencias**

### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos:** Levetiracetam puede causar alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos entre los que se incluyen agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastorno de la personalidad. Por lo tanto, los pacientes tratados con Ceumid deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas psiquiátricos.

**Comportamiento e ideación suicida:** Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido levetiracetam, incrementan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitorizados ante la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamiento o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta. Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos, en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Mantenga todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.

**Somnolencia y fatiga:** Levetiracetam puede causar somnolencia y fatiga (generalmente dentro de las 4 semanas de tratamiento). Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

**Anafilaxia y angioedema:** Levetiracetam puede provocar anafilaxia o angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los síntomas y signos incluyen: hipotensión, urticaria, erupción cutánea, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos reportados, las reacciones fueron potencialmente mortales y requirieron tratamiento de emergencia. Si desarrolla signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, debe suspender Ceumid y debe buscar atención médica inmediata. Ceumid debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

**Reacciones dermatológicas graves:** Se han reportado en pacientes tratados con levetiracetam reacciones dermatológicas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (con una mediana de tiempo de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inicio de 14 a 17 días, pero se han informado casos al menos cuatro meses después del inicio del tratamiento).

También se ha informado recurrencia de las reacciones cutáneas graves después de la reexposición con levetiracetam. Ceumid debe suspenderse a la primera señal de una erupción cutánea, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el uso de este medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ / NET, levetiracetam no debe reanudarse y debe ser considerado algún tratamiento alternativo.

**Dificultades de coordinación:** Levetiracetam puede causar dificultades de coordinación (ataxia, marcha anormal o falta de coordinación). Estos eventos ocurren con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos signos y síntomas. Es aconsejable que no conduzca ni opere maquinaria hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. **Convulsiones luego de la interrupción brusca:** Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, levetiracetam generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de una mayor frecuencia de convulsiones y estado epiléptico. Si se necesita un retiro debido a una reacción adversa grave, se puede considerar la interrupción rápida.

**Alteraciones hematológicas:** Levetiracetam puede causar anomalías hematológicas que incluyen disminuciones en los recuentos de glóbulos blancos (GB), neutrófilos y glóbulos rojos (GR); disminución de la hemoglobina y hematocrito; y aumentos en los recuentos de eosinófilos. También se han informado casos de agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Se recomienda un recuento sanguíneo completo en pacientes que experimentan debilidad significativa, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

**Control de las convulsiones durante el embarazo:** Los cambios fisiológicos pueden disminuir gradualmente los niveles plasmáticos de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre. Se recomienda que las pacientes sean monitoreadas cuidadosamente durante el embarazo. La vigilancia estrecha debe continuar durante el período posparto, especialmente si la dosis se cambió durante el embarazo.

**Información importante sobre alguno de los componentes de este medicamento:** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante Rojo allura laca aluminica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

**Poblaciones especiales: Uso pediátrico:** Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes de 1 mes a 16 años de edad. Sin embargo, la formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. La recomendación de dosificación en estos pacientes pediátricos varía según el grupo de edad y se basa en el peso. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adolescentes de 12 años de edad y mayores con epilepsia mioclónica juvenil. Se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como terapia complementaria para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con epilepsia generalizada idiopática. Los comprimidos de Ceumid deben prescribirse para pacientes pediátricos con un peso corporal superior a 20 kg. La seguridad y eficacia para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 1 mes; terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes pediátricos menores de 12 años; y la terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 6 años no se han establecido.

**Uso geriátrico:** El levetiracetam se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento de levetiracetam disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Se recomienda el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver “Cómo tomar Ceumid”).

**EMBARAZO Y LACTANCIA** Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **Embarazo:** Los niveles plasmáticos de levetiracetam pueden disminuir durante el embarazo, siendo esta disminución más pronunciada durante el tercer trimestre, y por lo tanto pueden ser necesarios ajustes de dosis para mantener la respuesta clínica. Si bien los estudios disponibles no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgo, no se ha identificado un riesgo asociado al medicamento con defectos congénitos mayores o abortos espontáneos. Usted y su médico deberán decidir si debe tomar Ceumid durante el embarazo.

**Lactancia:** Levetiracetam se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de levetiracetam en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del medicamento y cualquier posible efecto adverso en el lactante de levetiracetam o de la afección materna subyacente.

**CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS** No conduzca, opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que haya adquirido suficiente experiencia con Ceumid para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria. Este medicamento puede causarle mareos o sueño.

- **Nuevas reacciones advertencias:**

-

Las siguientes reacciones adversas se describen en profundidad en la sección “precauciones y advertencias”: alteraciones del comportamiento y síntomas psicóticos, comportamiento e ideación suicida, somnolencia y fatiga, reacciones anafilácticas y angioedema, reacciones dermatológicas graves, alteraciones en la coordinación y alteraciones hematológicas.

Experiencia en estudios clínicos de la literatura con levetiracetam:

**Convulsiones de inicio parcial**

***Pacientes adultos:*** Reacciones adversa más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, astenia, infección, mareos. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: astenia, somnolencia, dolor de cabeza, infección, mareos, dolor, faringitis, depresión, nerviosismo, rinitis, anorexia, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, aumento de tos, diplopía, labilidad emocional, hostilidad, parestesia, sinusitis. Reacciones adversas más comunes (>1 %) que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: somnolencia, mareos.

***Pacientes pediátricos de 4 años a <16 años:*** Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes que se les agregó levetiracetam a la terapia concurrente de FAE: dolor de cabeza, nasofaringitis, vómitos, somnolencia, fatiga, agresión, tos, congestión nasal, dolor abdominal superior, disminución del apetito, comportamiento anormal, mareo, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, diarrea, letargo, insomnio, agitación, anorexia, lesión craneal, estado de ánimo alterado, estreñimiento, contusión, depresión, caídas, influenza, labilidad afectiva, ansiedad, artralgia, estado confusional, conjuntivitis, dolor de oído, gastroenteritis, esguince articular, cambios de humor, dolor de cuello, rinitis, sedación.

**Convulsiones mioclónicas**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***Pacientes de 12 años de edad y mayores:*** Reacciones adversas más comunes con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello y faringitis. Reacciones adversas más comunes (que ocurrieron en al menos el 5 %) con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: somnolencia, dolor de cuello, faringitis, depresión, influenza, vértigo.

Reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis: ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, diplopía, hipersomnolia, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

**Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias**

***Pacientes de 4 años de edad y mayores:*** Reacción adversa más común con el uso de levetiracetam en combinación con otros FAE: nasofaringitis. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que se le agregó levetiracetam a la terapia concomitante de FAE: nasofaringitis, fatiga, diarrea, irritabilidad, cambios de humor. Además, se observaron las siguientes reacciones adversas en adultos: trastorno del equilibrio, alteración de la atención, eccema, deterioro de la memoria, mialgia y visión borrosa.

**Comparación de género, edad y raza:** El perfil general de reacciones adversas de levetiracetam es similar entre mujeres y hombres. No hay datos suficientes para respaldar una declaración sobre la distribución de reacciones adversas por edad y raza.

**Experiencia posterior a la comercialización de levetiracetam descrita en la literatura:** Durante el uso posterior a la aprobación de levetiracetam se ha identificado (ordenado alfabéticamente): agranulocitosis, anafilaxia, angioedema, ataque de pánico, coreoatetosis, debilidad muscular, discinesia, empeoramiento de las convulsiones, eritema multiforme, hepatitis, hiponatremia, insuficiencia hepática, lesión renal aguda, pancitopenia (con supresión de la médula ósea identificada en algunos de estos casos), pancreatitis, pérdida de peso, prueba de función hepática anormal, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), trombocitopenia. Se ha informado de alopecia; se observó la recuperación en la mayoría de los casos en los que se interrumpió el tratamiento.

**Comunicación de efectos adversos:** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

#### 3.4.1.4 TRIMBOW

Expediente : 20151220  
Radicado : 20231059740  
Fecha : 09/03/2023  
Interesado : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

### **Composición:**

Los principios activos son: Dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos de bromuro de glicopirronio).

**Forma farmacéutica:** Aerosol y solución para inhalación

### **Indicaciones:**

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no han respondido a terapia dual con antimuscarínicos de larga acción más beta-agonistas de larga duración, ni a terapia dual con una combinación de corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada.

### **Contraindicaciones:**

Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de trimbow. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración de trimbow e instaurar una terapia alternativa.

#### Broncoespasmo paradójico

Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración de trimbow, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario. Deterioro de la enfermedad se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Trimbow.

Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica.

El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento.

El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

#### Efectos cardiovasculares

Trimbow se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma.

También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo qtc ( $qtc > 450$  milisegundos para los hombres o  $> 470$  milisegundos para las mujeres), ya sea congénito o inducido por medicamentos, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos con trimbow. Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que trimbow no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

También se requiere precaución cuando se utilice trimbow en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

#### Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

#### Efectos de corticoesteroides sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de trimbow corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado;

además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales.

Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños).

Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente. Trimbow se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente o con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

#### Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en la EPOC grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos. También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

#### Hiper glucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

#### Efecto anticolinérgico

El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento con trimbow y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas. Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo de trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos. pacientes con insuficiencia renal grave en los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo.

Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

#### Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo. Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

#### Uso con un espaciador

Los datos farmacocinéticos con dosis únicas han demostrado que, en comparación con el empleo habitual sin un dispositivo espaciador, el uso de trimbow con el dispositivo espaciador aerochamber plus aumenta la exposición sistémica total (auc<sub>0 t</sub>) al glicopirronio. Sin embargo, los datos de seguridad disponibles de los estudios clínicos a largo plazo no han suscitado ningún problema de seguridad relevante.

#### Prevención de las infecciones orofaríngeas

Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por candida, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita. Alteraciones visuales el uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa y otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc) fertilidad, embarazo y lactancia: no hay experiencia ni datos indicativos de problemas de seguridad con el uso del propelente norflurano (hfa134a) durante el embarazo o la lactancia en seres humanos.

No obstante, los estudios del efecto de HFA134a sobre la función reproductora y el desarrollo embriofetal en animales no mostraron efectos adversos clínicamente relevantes.

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de trimbow en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta<sub>2</sub> como el formoterol tienen efectos tocolíticos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de trimbow durante el embarazo y durante el trabajo de parto. Trimbow solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas de trimbow deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.

#### Lactancia

No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de trimbow durante la lactancia en los seres humanos. Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna. Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) pasan a la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los fármacos anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con trimbow tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con trimbow con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 02 allegado mediante radicado 20231059740
- IPP Versión 02 allegado mediante radicado 20231059740

### Nuevas indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con COPD moderada a severa quienes no se tratan de manera adecuada por medio de una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta 2 de acción prolongada o una combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (en busca de efectos sobre el control de síntomas y prevención de exacerbaciones).

### **Asma**

Tratamiento de mantenimiento de asma, en adultos no controlados de forma adecuada con una combinación de mantenimiento de un agonista beta 2 de acción prolongada y una dosis mediana de corticosteroide inhalado, y quienes experimentaron una o más exacerbaciones de asma en el año anterior.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones y aprobación de IPP e inserto versión 02 allegado mediante radicado 20231059740 para el medicamento TRIMBOW aerosol y solución para inhalación que contiene como principios activos Dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio (100 microgramos, 6 microgramos y 10 microgramos glicopirronio respectivamente).

Las nuevas indicaciones solicitadas son:

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

**Tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con COPD moderada a severa quienes no se tratan de manera adecuada por medio de una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta 2 de acción prolongada o una**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (en busca de efectos sobre el control de síntomas y prevención de exacerbaciones).

#### Asma

Tratamiento de mantenimiento de asma, en adultos no controlados de forma adecuada con una combinación de mantenimiento de un agonista beta 2 de acción prolongada y una dosis mediana de corticosteroide inhalado, y quienes experimentaron una o más exacerbaciones de asma en el año anterior.

En cuanto a la indicación para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la Sala le recuerda al interesado que en las indicaciones no se deben incluir los efectos del tratamiento, por tanto recomienda que esta indicación quede así:

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con EPOC moderada o grave que **no** están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de **acción prolongada** y un antagonista muscarínico de acción prolongada.

Como soporte para incluir en la indicación asma bronquial presenta dos estudios doble ciego (TRIGGER- NCT02676089 y TRIMARAN- NCT02676076) de 52 semanas que compararon la eficacia y la seguridad de BDP/FF/G con la de BDP/FF en pacientes con asma no controlada, que incluyeron 1429 y 1149 sujetos respectivamente; el estudio TRIGGER incluyó un tercer brazo en el que los pacientes recibieron BDP/FF+tiotropio de etiqueta abierta. Como resultado principal se encontró que la triple asociación incrementa el FEV1 en 57 (TRIGGER) y 73 (TRIMARAN) mL, sin que se hayan encontrado diferencias en síntomas. Adicionalmente, en el estudio TRIMARAN se encontró una diferencia en las exacerbaciones con HR 0.846, 95 % CI [0.725; 0.987], que en el estudio TRIGGER fue de 0.880, 95 % CI [0.751;1.030], p = 0.11

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique la relevancia clínica de las diferencias espirométricas encontradas dado que no se manifiestan en la sintomatología de los pacientes. La Sala considera que tampoco es clara la diferencia en la frecuencia de exacerbaciones.

#### 3.4.1.5 OLUMIANT 2 MG Y OLUMIANT 4 MG

Expediente : 20157001

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20231069943  
Fecha : 17/03/2023  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

### Composición:

- Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de baricitinib.
- Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de baricitinib.

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

### Indicaciones:

#### Artritis reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

#### Dermatitis atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección fórmula cuali-cuantitativa.

Embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

### Precauciones y advertencias:

Infecciones: Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo en estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes NAÏVE (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (mtx) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia. los riesgos y beneficios del tratamiento con

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

olumiant se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con olumiant se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar.

El tratamiento con olumiant no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis: los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con olumiant. no se debe administrar olumiant a pacientes con TBC activa.

Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con olumiant en pacientes con TBC previa latente no tratada. anomalías hematológicas: se reportaron recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/l y recuento absoluto de linfocitos (ral)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos.

Se informó hemoglobina  $< 8$  g/dl en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide. el tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l, un RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l o hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

Reactivación viral: en los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). en estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes de 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales.

Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con olumiant se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio. Antes de iniciar el tratamiento con olumiant se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del adn del virus de la hepatitis B (VHB). si se detecta adn del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación: no se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con olumiant o inmediatamente antes de comenzar el mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con olumiant se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Lípidos: en pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con olumiant y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.

No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas: en menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) 5 y 10 x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes NAIVE la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con olumiant hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias malignas: el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma.

Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Tromboembolismo venoso: se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Olumiant se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización.

Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con olumiant se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio: tabla 7. mediciones de laboratorio y guía de monitoreo medicamentos inmunosupresores: no se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JANUS quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones. en dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Hipersensibilidad: tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Excipientes: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: la vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos.

Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo in utero a dosis elevadas.

Olumiant está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con olumiant se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia: se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche. no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y olumiant no se debe utilizar durante la lactancia. se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con olumiant teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad: los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de olumiant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Solicitud: el interesado solicita a la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de Información Farmacológica en curso
- Inserto versión PTC v2.0 (23Feb23) allegado mediante radicado 20231069943
- IPP versión PTC v2.0 (23Feb23) allegado mediante radicado 20231069943

### **Nuevas indicaciones:**

#### **Artritis Reumatoide:**

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

#### **Dermatitis Atópica:**

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y pediátricos mayores a 2 años que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

#### **Alopecia Areata:**

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos

### **Nueva dosificación / grupo etario:**

#### **Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que este medicamento está indicado.

#### **Posología**

##### *Artritis reumatoide*

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad  $\geq 75$  años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

##### *Dermatitis atópica*

#### **Adultos**

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad  $\geq 75$  años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

Baricitinib puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de baricitinib puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

#### **Niños y adolescentes (mayores a 2 años)**

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día para pacientes que pesan 30 kg o más. Para pacientes que pesen menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Baricitinib se puede usar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden usar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero deben reservarse solo para áreas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

### *Alopecia areata*

La dosis recomendada de baricitinib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes como los de edad  $\geq 75$  años y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También puede considerarse una dosis de 2 mg una vez al día para los pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y sean aptos para reducción de dosis.

Una vez alcanzada una respuesta estable, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos varios meses, para evitar recaídas. El balance beneficio-riesgo del tratamiento se debe reevaluar a intervalos regulares de forma individual.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 36 semanas de tratamiento.

### *Inicio del tratamiento*

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de  $0,5 \times 10^9$  células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de  $1 \times 10^9$  células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites.

### *Administración conjunta con inhibidores OAT3*

En pacientes adultos que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. En pacientes pediátricos que toman inhibidores del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial de inhibición, como probenecid, la dosis recomendada de baricitinib debe reducirse a la mitad. No se dispone de una concentración de dosis adecuada para niños que pesan menos de 30 kg que toman inhibidores potentes de OAT3. No exceda más de 1 mg al día para estos pacientes.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. En pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina

entre 30 y 60 ml/min, la dosis recomendada de baricitinib debe reducirse a la mitad. No se dispone de una dosis adecuada para niños que pesan menos de 30 kg con insuficiencia renal moderada. No exceda más de 1 mg al día para estos pacientes. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

#### *Población pediátrica*

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años con alopecia areata. No hay datos disponibles. Consulte la sección 4.2 para obtener información sobre la posología en dermatitis atópica pediátrica.

### **Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En los estudios de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento de la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con baricitinib se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

##### *Tuberculosis*

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento. No se debe administrar baricitinib a pacientes con TBC activa. Se

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento en pacientes con TBC previa latente no tratada.

### Anomalías hematológicas

Se notificaron Recuentos Absolutos de Neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/l, Recuentos Absolutos de Linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l y valores de hemoglobina  $< 8$  g/dl en los ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l, RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l o hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

### Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p.ej. herpes zóster, herpes simple). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide se notificaron con más frecuencia infecciones por herpes zóster en pacientes  $\geq 65$  años de edad que habían sido tratados previamente con fármacos biológicos y sintéticos convencionales (FAMES). Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con baricitinib se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con baricitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes,

particularmente los pacientes pediátricos tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

### Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis. Los aumentos en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia.

### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en la actividad en sangre de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) dependientes de la dosis.

En los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la ALT y en la AST  $\geq 5$  y  $\geq 10$  x límite superior normal (LSN). En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que este diagnóstico se excluya.

### Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

### Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Baricitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

## Seguimiento de pruebas analíticas

**Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento**

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAN < 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si $Hb < 8$ g/dl y se puede reanudar una vez que Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

## Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con FAMEs biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (p.ej. azatioprina, tacrólimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

## Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata.

### Diverticulitis

Se han notificado casos de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y de fuentes posteriores a la comercialización. Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicamentos concomitantes asociados con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se evaluará enseguida a los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”

### Nuevas reacciones adversas:

#### **Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con baricitinib fueron aumento del colesterol LDL (26,0%), infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%), cefalea (5,2%), herpes simple (3,2%) e infecciones del tracto urinario (2,9%). La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

### Tabla de reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ). Las frecuencias que figuran en la Tabla 2 se basan en datos integrados de las indicaciones de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata a partir de ensayos clínicos y/o el entorno poscomercialización, a menos que se indique lo contrario; cuando se observan diferencias notables en la frecuencia de una reacción adversa entre indicaciones, estas se indican en las notas de pie de página que figuran debajo de la tabla.

### **Tabla 2. Reacciones adversas**

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Herpes zóster <sup>b</sup> Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía <sup>d</sup> Foliculitis <sup>g</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 <sup>9</sup> células/l <sup>a</sup> <sup>d</sup>	Neutropenia <1 x 10 <sup>9</sup> células/l <sup>a</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia <sup>a</sup>		Hipertrigliceridemia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda <sup>b</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar <sup>f</sup>
Trastornos gastrointestinales		Náuseas <sup>d</sup> Dolor abdominal <sup>d</sup>	Diverticulitis
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN <sup>a, d</sup>	Aumento de AST ≥3 x LSN <sup>a, e</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné <sup>c</sup>	
Exploraciones complementarias		Aumento de creatina fosfoquinasa > 5 x LSN <sup>a, c</sup>	Aumento de peso

<sup>a</sup> Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

<sup>b</sup> La frecuencia de infecciones por herpes zóster y trombosis venosa profunda se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

<sup>c</sup> En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el acné y el aumento de creatina fosfoquinasa > 5 LSN fueron poco frecuentes.

<sup>d</sup> En los ensayos clínicos de dermatitis atópica en adultos las náuseas y el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos de alopecia areata en adultos, el dolor abdominal fue poco frecuente. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata, la neumonía y la trombocitosis > 600 x 10<sup>9</sup> células/l fueron poco frecuentes.

<sup>e</sup> En los ensayos clínicos en alopecia areata, el aumento de ALT ≥ 3 x LSN fue frecuente. <sup>f</sup> La frecuencia de embolismo pulmonar se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide y dermatitis atópica en adultos.

<sup>g</sup> Se observó foliculitis en los ensayos clínicos en alopecia areata. Suele localizarse en la región del cuero cabelludo asociada al recrecimiento del pelo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trastornos gastrointestinales

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y baricitinib (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) o baricitinib solo (4,4%). En los datos integrados de los ensayos clínicos de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los casos de dolor abdominal fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

### *Infecciones*

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, la mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En los ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,0 %, el 25,7 % y el 26,7 % de los pacientes de los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la combinación con metotrexato dio lugar a una mayor frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia. La frecuencia del herpes zóster fue común en artritis reumatoide, muy rara en dermatitis atópica y poco frecuente en alopecia areata. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica, hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibiótico con baricitinib que con placebo. La incidencia de infecciones graves con baricitinib fue similar a la de placebo.

La incidencia de infecciones graves se mantuvo estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes/año en artritis reumatoide, 2,1 en dermatitis atópica y 0,8 en alopecia areata. La neumonía grave y el herpes zóster grave fueron poco frecuentes en pacientes con artritis reumatoide.

### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

Se notificaron aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16. Las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas  $\geq 3 \times$  LSN fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes con artritis reumatoide, la combinación de baricitinib con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como el metotrexato, tuvo como resultado una mayor frecuencia de estas elevaciones.

### *Elevaciones de lípidos*

En los datos integrados de los ensayos clínicos en artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia areata, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, colesterol LDL y lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL). No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo en artritis reumatoide. El colesterol total medio y el colesterol LDL medio aumentaron hasta la semana 52 en los pacientes con dermatitis atópica y alopecia areata. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de los triglicéridos dependientes de la dosis. En los ensayos clínicos en dermatitis atópica y alopecia areata no hubo aumento de los niveles de triglicéridos.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

### *Creatina fosfoquinasa (CPK)*

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos de CPK dependientes de la dosis. La CPK media aumentó a las 4 semanas y se mantuvo a partir de entonces en valores más altos que los valores basales. En todas las indicaciones, la mayoría de los casos de elevaciones de CPK  $> 5 \times$  LSN fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos, no hubo casos confirmados de rabdomiólisis.

### *Neutropenia*

Los recuentos medios de neutrófilos disminuyeron a las 4 semanas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más bajo que el valor basal. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l.

### *Trombocitosis*

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en los recuentos medios de plaquetas y permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal.

### Población pediátrica

#### *Dermatitis atópica pediátrica*

En pacientes tratados con baricitinib en el ensayo clínico de dermatitis atópica pediátrica, fue común la neutropenia  $< 1 \times 10^9$  células/L.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### **Nuevas interacciones:**

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Interacciones farmacodinámicas

##### *Medicamentos inmunosupresores*

No se ha estudiado la combinación con FAMEs biológicos, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido. En dermatitis atópica y alopecia areata, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

##### Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de baricitinib

##### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la administración de probenecid (un inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces el AUC(0- $\infty$ ) de baricitinib sin cambio en su tmax o Cmax.

En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes adultos que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día y en pacientes pediátricos la dosis debería reducirse a la mitad. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid y por tanto no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

#### *Enzimas del citocromo P450*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza por vía oxidativa. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

#### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

#### Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

#### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

#### *Enzimas del citocromo P450*

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

**CONCEPTO:** Revisada la información del radicado 20231069943 respecto al producto Olumiant 2 mg Y Olumiant 4 mg, principio activo baricitinib, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de nuevas indicaciones así: “dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y pediátricos mayores a 2 años que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados” y “para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos”, así como modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, información farmacológica en curso, inserto versión PTC v2.0 (23Feb23) e IPP versión PTC v2.0 (23Feb23).

Como soporte clínico para aumento del grupo etario en la indicación de dermatitis atópica presenta:

Estudio I4V-MC-JAIP (NCT03952559) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, ambulatorio, donde se evaluó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de baricitinib en pacientes pediátricos con dermatitis atópica (DA) de moderada a grave). Inicialmente se efectuó un primer periodo de 5 semanas de selección de pacientes, un segundo periodo de 2 semanas que evaluó la farmacocinética de baricitinib suspensión oral a dosis altas (4 mg), medias (2 mg) y bajas (1 mg), un tercer periodo de tratamiento doble ciego de 16 semanas, un cuarto periodo de extensión a 4 años y un quinto periodo de seguimiento posterior de 4 semanas.

Del tamaño de muestra de 576 pacientes, fueron seleccionados 476 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, entre ellos, haber tenido una inadecuada respuesta o intolerancia a los tratamientos tópicos en los 6 meses anteriores del cribado y el deseo de discontinuar ciertos tratamientos sistémicos y tópicos para eccema.

Los resultados de farmacocinética (N=33) indican que “las dosis de baricitinib a 4 mg en participantes de 10 a < 18 años fue similar a la exposición farmacocinética en adultos con DA tratados con baricitinib 4 mg/día y la exposición farmacocinética a 2 mg/día en los participantes de 2 a < 10 años fue similar a la exposición en adultos con DA tratados con baricitinib 4 mg”, lo que permitió que se utilizaran dosis altas de 4 mg/día en niños 10 a < 18 años, dosis media en niños de 2 a < 10 años y dosis bajas de 1 mg/día y 0.5 mg/días en los grupos de 10 a < 18 años y 2 a < 10 años respectivamente, en el periodo de tratamiento doble ciego.

En la parte del estudio doble ciego, controlado con placebo, los pacientes fueron agrupados en brazo placebo con 122 pacientes, baricitinib a dosis baja 121 pacientes, baricitinib a dosis media 120 pacientes y baricitinib a dosis alta 120 pacientes. El

desenlace primario encontró que la proporción de pacientes que alcanzaron la evaluación global del investigador (IGA) para severidad de dermatitis atópica 0 o 1  $\geq$  2 puntos a la semana 16 fue del 16.4%, 18.2%, 25.8% y 41.7% (33.2, 50.6) respectivamente. Con las dosis bajas y media no hubo diferencias estadísticamente significativas contra placebo. Con las dosis altas la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Otros desenlaces como EASI75, EASI90, SCORAD75, cambio de puntaje desde la línea de base de EASI, uso concomitante de corticosteroides tópicos, escala de sueño y en algunas medidas de calidad de vida (QoL) siguieron la misma tendencia de ser estadísticamente significativas favorables a la dosis alta de baricitinib, mientras que en las dosis media y baja no hubo diferencias con placebo. Los resultados a la semana 20 y 24 evidenciaron el mismo comportamiento favorable solo para dosis altas.

Con respecto a seguridad en el grupo de 2 a  $< 18$  años no se presentaron pacientes fallecidos, los eventos adversos serios fueron de 4.1% en placebo, 1.5% dosis baja de bari, 0.8% dosis media de bari y 0.8% dosis altas de bari. Los eventos adversos asociados al tratamiento (TEAE) 50% placebo y dosis bajas de bari, 52.5% dosis media de bari y 50.8% dosis altas de bari. Los TEAE severos fueron 4.9% placebo, 1.7% dosis bajas de bari, 0.8% dosis media de bari y 1.7% dosis altas de bari. No se encontraron eventos adversos de especial interés como disfunción renal, depresión, tendencias suicidas, ideación suicida, reacciones alérgicas e hipersensibilidad ni reacciones de fotosensibilidad.

Para la indicación de dermatitis atópica en pediatría, la Sala considera que debe explicar:

1. La utilidad de la dosificación en pediatría de 2 mg/día, siendo que el estudio no evidenció respuesta favorable al desenlace primario IGA 0 o 1  $\geq$  2 puntos a la semana 16.
2. Teniendo en cuenta que el estudio se encuentra en curso y hasta el momento presenta resultados a la semana 24, allegar resultados a más largo plazo que permitan evaluar el balance beneficio/riesgo.

Para la indicación de alopecia areata en adultos no se encontró información clínica de soporte, por tanto se requiere que allegue la evidencia que sustentente dicha indicación. Adicionalmente, la Sala informa al interesado que en ACTA No. 05 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10. se emitió concepto relacionado con la indicación solicitada

#### 3.4.1.6 JARDIANCE® 10 MG

Expediente : 20073367

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20231070301  
Fecha : 17/03/2023  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

### **Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

### **Indicaciones:**

#### Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
  1. Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
  2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

#### Falla cardíaca

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con EGRF menor de 45 ml/min/1,73M<sup>2</sup>, insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado. Menores de 18 años.

### **Precauciones y advertencias:**

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

- *Cetoacidosis diabética* se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos. Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación. Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

- *Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de fornier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal).*

- *Infecciones complicadas de las vías urinarias*

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

- *Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de fornier)*

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de fornier"), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte. Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general.

En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

- *Uso en pacientes con deterioro renal*

- Diabetes mellitus tipo 2 el uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con EGRF <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*- Falla cardíaca*

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con EGRF < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

*- Monitoreo de la función renal*

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

*- Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen*

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina.

Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

*- Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

*- Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.*

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso en poblaciones específicas

*- Embarazo, lactancia y fertilidad*

Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance®.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

*-Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria*

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Trámite previo o en curso de Evaluación Farmacológica
- Trámites de modificación de Información Farmacológica en curso
- Inserto Versión **2022NOV14 V23** y No. **2020OCT08 V15** allegado mediante radicado 20231070301.
- IPP Versión **V 23 del 14 DE NOVIEMBRE DE 2022** y **V 15 del 08 DE OCTUBRE DE 2020** allegado mediante radicado 20231070301.

#### **Nuevas indicaciones:**

#### **Indicaciones:**

#### **Diabetes mellitus tipo 2**

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar *en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.*

### Falla cardíaca

1. En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

2. JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%.

### Enfermedad renal crónica

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de:

- Progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular.
- Hospitalización por cualquier causa.

### - Nueva dosificación / grupo etario:

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### Diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día con TFGe  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

#### Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

#### Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Se puede utilizar empagliflozina 10 mg independientemente de la función renal. Sin embargo, dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANCE® en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave. Si la TFGe cae por debajo de los 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis recomendada de empagliflozina se limita a 10 mg y se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante adicional cuando fuera necesario (ver Advertencias y precauciones especiales).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.  
Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

#### Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

#### Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

#### Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

### **Nuevas contraindicaciones:**

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección Advertencias y precauciones especiales), el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

### **Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

#### **Cetoacidosis diabética**

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

### **Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)**

#### **Infecciones complicadas de las vías urinarias**

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). [20] Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### **Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

**Uso en pacientes con deterioro renal** Dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes sometidos a diálisis. La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (ver Posología y administración).

#### **Monitoreo de la función renal**

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

#### **Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen**

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe

considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas).

### **Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.**

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

### **Excipientes**

**Lactosa (como monohidrato):** Los comprimidos de 10 mg contienen 162,5 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los comprimidos de 25 mg contienen 113 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

**Sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente es ‘libre de sodio’.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS Embarazo, lactancia y fertilidad**

### **Embarazo**

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

### **Lactancia**

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria** No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

### **Nuevas Reacciones adversas:**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Diabetes mellitus tipo 2**

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR $\gamma$ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

##### **Falla cardíaca**

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3726) o fracción de eyección preservada (N = 5985) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

##### **Enfermedad renal crónica**

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6609) quienes recibieron tratamiento con 10 mg de empagliflozina o placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio EMPA-KIDNEY. En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue congruente para las indicaciones estudiadas.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia durante la comercialización, según la clasificación por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por Sistema y Órgano	Empagliflozina Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones <u>genitales</u> <sup>a</sup> Infección de las vías <u>urinarias</u> <sup>a</sup> (incluidas pielonefritis y urosepsis) <sup>b</sup> [23] Fascitis necrotizante del perineo ( <u>gangrena de Fournier</u> ) <sup>b,d</sup> [22]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con <u>insulina</u> ) <sup>a</sup> <u>Cetoacidosis</u> <sup>b</sup> [18]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [58]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, <u>urticaria</u> ) <sup>b</sup> [59] <u>Angioedema</u> <sup>b</sup> [60]
Trastornos vasculares	Depleción del <u>volumen</u> <sup>a</sup>
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la <u>micción</u> <sup>a</sup> Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración <u>glomerular</u> <sup>a</sup> Aumento de la creatinina en <u>sangre</u> <sup>a</sup> Incremento de <u>hematocritos</u> <sup>c</sup> [61] Incremento de <u>lipidos en suero</u> <sup>c</sup> [61]
<sup>a</sup> ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus <sup>b</sup> derivados de la experiencia durante la comercialización <sup>c</sup> ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional <sup>d</sup> observados en pacientes con diabetes mellitus	

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

#### **Hipoglucemia**

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se

administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

#### Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(*met*), 1245.23(*met*+*SU*), 1245.33, 1245.49, 1275.9(*lina*+*met*) y 1245.25 – TS<sup>1</sup>)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE E 25 mg
<b>Monoterapia (1245.20) (24 semanas)</b>			
N	<b>229</b>	<b>224</b>	<b>223</b>
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina (1245.23(<i>met</i>)) (24 semanas)</b>			
N	<b>206</b>	<b>217</b>	<b>214</b>
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23(<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)</b>			
N	<b>225</b>	<b>224</b>	<b>217</b>
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)</b>			
N	<b>165</b>	<b>165</b>	<b>168</b>
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas<sup>2</sup>/ 78 semanas)</b>			
N	<b>170</b>	<b>169</b>	<b>155</b>
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
<b>En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas<sup>2</sup>/ 52 semanas)</b>			

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
<b>En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)<sup>3</sup></b>			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
<b>EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)</b>			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre  $\leq 70$  mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

<sup>1</sup> Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

<sup>2</sup> La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

<sup>3</sup> Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4:4]

### Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

### Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

#### Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

#### Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de  $\geq 75$  años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes,  $n = 13402$ ), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

#### Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA-REG OUTCOME®).

#### **SOBREDOSIS**

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

## Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

## Nuevas interacciones:

### Interacciones farmacodinámicas

#### Diuréticos

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

#### Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

#### Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5 AG, dado que las mediciones de 1,5 AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se debe utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

### Interacciones farmacocinéticas

#### Litio

El uso concomitante de los inhibidores del SGLT2, que incluye la empagliflozina con litio puede reducir los niveles sanguíneos de litio a través de un aumento de la excreción renal de litio. Por lo tanto, la concentración sérica de litio se debe monitorizar con mayor frecuencia después del inicio con empagliflozina o de los posteriores cambios de dosis. Derive el paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

### Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [34, 35].

La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [29-31, 33]. Por lo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de captación OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [41]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores humanos de captación en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

### **Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas**

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos, y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59 %), rifampicina (35 %) o probenecid (53 %). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto versión 2022NOV14\_V23 e información para prescribir (IPP) versión V\_23 del 14 DE NOVIEMBRE DE 2022 allegados mediante radicado 20231070301; para el producto JARDIANCE® 10 MG, principio activo empagliflozina, donde solicita la adición de

**indicación: “Enfermedad renal crónica - JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de: - progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular. - Hospitalización por cualquier causa”.**

**Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el estudio EMPA-KIDNEY – (NCT03594110) (BI: 1245-0137) (Estudio de protección cardíaca y renal con empagliflozina). Ensayo clínico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto de una dosis única de tratamiento diario con empagliflozina sobre la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular y examinar el perfil de seguridad del fármaco en pacientes con enfermedad renal crónica que tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 20$  -  $< 45$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup> de superficie corporal, o que tenían una TFGe  $\geq 45$  -  $< 90$  ml/minuto/ $1,73$  m<sup>2</sup> con una relación de albúmina - creatinina urinaria (UACR)  $\geq 200$  mg/g.**

**Los pacientes fueron asignados al azar para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. El criterio de valoración primario fue una combinación de progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal terminal, una disminución sostenida de la TFGe a  $<10$  ml por minuto por  $1,73$  m<sup>2</sup>, una disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40\%$  desde el inicio o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares; la mortalidad por todas las causas se incluyó en las pruebas confirmatorias. El tratamiento inicial incluyó un uso apropiado de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS) (85,2 % inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina).**

**Un total de 6.609 pacientes fueron aleatorizados, 6.568 (99,4%) finalizaron el estudio clínico, incluyendo 315 participantes que fallecieron. De los 6.609 participantes tratados con el medicamento en estudio, 1.603 interrumpieron el tratamiento en forma anticipada (24,3%, incluyendo los participantes que fallecieron). Los motivos más frecuentes para la interrupción anticipada del medicamento en estudio fueron los EA (3,8 % con eventos mortales y 3,6 % de los participantes con eventos no mortales). La mediana de tiempo de observación fue de 24,37 meses (Q1, Q3 18,00, 29,80) en el grupo de empagliflozina y 24,33 meses (18,03 ; 29,70) en el grupo de placebo. La mediana de exposición al medicamento en estudio fue de 21,92 meses (16,87 ; 28,93) para empagliflozina y 21,57 meses (16,73; 28,87) para placebo.**

**Durante una mediana de 2 años de seguimiento, se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3.304 pacientes (13,1%) en el grupo de empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9%) en el grupo de placebo. La HR fue 0,73 (IC del 95%, 0,59 – 0,89; P = 0,0023). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (HR 0,86; IC del 95%, 0,78 -**

0,95;  $P = 0,003$ ), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (que ocurrió en el 4,0% en el grupo de empagliflozina y el 4,6% en el grupo de placebo) o muerte por cualquier causa (en el 4,5% y el 5,1%, respectivamente). Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los dos grupos.

Analizada la información allegada la Sala considera que no es clara la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la variable de desenlace primaria en el estudio EMPA-KIDNEY – (NCT03594110), dado que es una variable compuesta y en el análisis desagregado de los desenlaces no alcanza significancia estadística para muerte cardiovascular o muerte por todas las causas y el examen de la tasa de filtración glomerular estimada a los 36 meses con respecto a la línea de base muestra prácticamente que los valores de empagliflozina se traslapan con los del grupo placebo; así mismo, los resultados parecen estar especialmente direccionados por el efecto en el grupo de pacientes con diabetes tipo II. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para allegar información clínica adicional que permita establecer el balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta, de una manera más robusta.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el artículo 2 del Decreto 677 de 1995 define indicaciones como “estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que puedan beneficiarse del medicamento y que la información obtenida sobre posibles efectos terapéuticos y nocivos, así como las magnitudes de los mismos es información importante que debe estar en el apartado en el que se describan los estudios clínicos. Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado retirar de las indicaciones solicitadas cualquier alusión a posibles efectos terapéuticos.

La Sala considera que dado que la indicación “Falla cardíaca: JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%” se encuentra requerida según el Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, ésta NO debe de aparecer registrada ni en el inserto ni en la información para prescribir (IPP) mientras no haya sido aprobada por la Sala.

La Sala recomienda al interesado que debe mantener el texto "La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada".

### 3.4.1.7 JARDIANCE® 25 MG

Expediente : 20061998  
Radicado : 20231070308  
Fecha : 17/03/2023  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

##### Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
  1. Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. 2.
  2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

#### Falla cardíaca

En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con EGRF menor de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado. Menores de 18 años.

#### Precauciones y advertencias:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

- *Cetoacidosis diabética* se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos. Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación. Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

- *Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de forunnier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal).*

-*Infecciones complicadas de las vías urinarias*

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

- *Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de fournier)*

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de fournier"), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte. Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general.

En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

*- Uso en pacientes con deterioro renal*

- Diabetes mellitus tipo 2 el uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con EGRF <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*- Falla cardíaca*

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con EGRF <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

*- Monitoreo de la función renal*

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

*- Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen*

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina.

Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

*- Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

*- Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.*

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los

pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

#### Uso en poblaciones específicas

- *Embarazo, lactancia y fertilidad*

#### Embarazo

Los datos sobre el uso de Jardiance® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de Jardiance® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Jardiance®.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de Jardiance® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

- *Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria*

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Trámite previo o en curso de Evaluación Farmacológica
- Trámites de modificación de Información Farmacológica en curso
- Inserto Versión **2022NOV14 V23** allegado mediante radicado 20231070301.
- IPP Versión **2022NOV14 V23**, allegado mediante radicado 20231070301.

#### Nuevas indicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Indicaciones:

### Diabetes mellitus tipo 2:

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
  1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
  2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Como tratamiento complementario a la terapia estándar *en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.*

### Falla cardíaca

1. En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.
2. JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%.

### Enfermedad renal crónica:

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de:

- Progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular.
- Hospitalización por cualquier causa.

### Nueva dosificación / grupo etario:

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día con TFGe  $\geq 45$  ml/min/1,73

m<sup>2</sup> y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

### **Falla cardiaca**

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

### **Enfermedad renal crónica**

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

Se puede utilizar empagliflozina 10 mg independientemente de la función renal. Sin embargo, dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con JARDIANCE® en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con insuficiencia renal grave. Si la TFGe cae por debajo de los 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis recomendada de empagliflozina se limita a 10 mg y se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante adicional cuando fuera necesario (ver Advertencias y precauciones especiales).

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática.

**Pacientes de edad avanzada** No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

### **Terapia combinada**

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

### **Dosis omitidas**

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

### **Población pediátrica**

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

### **Nuevas contraindicaciones:**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección Advertencias y precauciones especiales), el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

### Nuevas precauciones y advertencias:

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

### Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

### **Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)**

#### **Infecciones complicadas de las vías urinarias**

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). [20] Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### **Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)**

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

**Uso en pacientes con deterioro renal** Dado que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes sometidos a diálisis.

La eficacia glicémica de la empagliflozina depende de la función renal y probablemente sea nula en pacientes con TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (ver Posología y administración).

#### **Monitoreo de la función renal**

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

#### **Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen**

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas).

### **Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.**

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

### **Excipientes**

**Lactosa (como monohidrato):** Los comprimidos de 10 mg contienen 162,5 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los comprimidos de 25 mg contienen 113 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, p. ej., galactosemia, no deben tomar este medicamento.

**Sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente es "libre de sodio".

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo**

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### **Lactancia**

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para

los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria** No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

### **Nuevas Reacciones adversas:**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Diabetes mellitus tipo 2**

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR $\gamma$ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

##### **Falla cardíaca**

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3726) o fracción de eyección preservada (N = 5985) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 11,4 %; placebo: 9,7 %).

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Enfermedad renal crónica**

El estudio EMPA-KIDNEY incluyó pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6609) quienes recibieron tratamiento con 10 mg de empagliflozina o placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2.

No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio EMPA-KIDNEY. En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue congruente para las indicaciones estudiadas.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia durante la comercialización, según la clasificación por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	Empagliflozina
Clasificación por Sistema y Órgano	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>a</sup> Infección de las vías urinarias <sup>a</sup> (incluidas pielonefritis y urosepsis) <sup>b</sup> [23] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,d</sup> [22]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>a</sup> Cetoacidosis <sup>b</sup> [18]
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [58]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) <sup>b</sup> [59] Angioedema <sup>b</sup> [60]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen <sup>a</sup>
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción <sup>c</sup> Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular <sup>a</sup> Aumento de la creatinina en sangre <sup>c</sup> Incremento de hematocritos <sup>c</sup> [61] Incremento de lípidos en suero <sup>c</sup> [61]

<sup>a</sup> ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus  
<sup>b</sup> derivados de la experiencia durante la comercialización  
<sup>c</sup> ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional  
<sup>d</sup> observados en pacientes con diabetes mellitus

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

#### **Hipoglucemia**

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen

de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(*met*), 1245.23(*met*+*SU*), 1245.33, 1245.49, 1275.9(*lina*+*met*) y 1245.25 – TS<sup>1</sup>)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE E 25 mg
<b>Monoterapia (1245.20) (24 semanas)</b>			
N	<b>229</b>	<b>224</b>	<b>223</b>
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina (1245.23(<i>met</i>)) (24 semanas)</b>			
N	<b>206</b>	<b>217</b>	<b>214</b>
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23(<i>met</i> + <i>SU</i>)) (24 semanas)</b>			
N	<b>225</b>	<b>224</b>	<b>217</b>
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)</b>			
N	<b>165</b>	<b>165</b>	<b>168</b>
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
<b>En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas<sup>2</sup>/ 78 semanas)</b>			
N	<b>170</b>	<b>169</b>	<b>155</b>
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
<b>En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas<sup>2</sup>/ 52 semanas)</b>			
N	<b>188</b>	<b>186</b>	<b>189</b>
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
<b>En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)<sup>3</sup></b>			
N	<b>n = 110</b>	<b>n = 112</b>	<b>n = 110</b>
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
<b>EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)</b>			
N	<b>2333</b>	<b>2345</b>	<b>2342</b>
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre  $\leq 70$  mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

<sup>1</sup> Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

<sup>2</sup> La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

<sup>3</sup> Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

### Infeción de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

### Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

### Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

### Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de  $\geq 75$  años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes,  $n = 13402$ ), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

### Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA-REG OUTCOME®).

## **SOBREDOSIS**

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

### Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

### Nuevas interacciones:

#### **Interacciones farmacodinámicas**

##### **Diuréticos**

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

##### **Insulina y secretagogos de insulina**

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede suceder que se requiera una dosis menor de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con empagliflozina.

##### **Interferencia con el ensayo de 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)**

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5 AG, dado que las mediciones de 1,5 AG no son confiables para evaluar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se debe utilizar métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

#### **Interacciones farmacocinéticas**

##### **Litio**

El uso concomitante de los inhibidores del SGLT2, que incluye la empagliflozina con litio puede reducir los niveles sanguíneos de litio a través de un aumento de la excreción renal de litio. Por lo tanto, la concentración sérica de litio se debe monitorizar con mayor frecuencia después del inicio con empagliflozina o de los posteriores cambios de dosis. Derive el paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio.

#### **Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9 [34, 35].

La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Con dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 y de la UGT es remoto [29-31, 33]. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Sobre la base de los estudios in vitro, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores humanos de captación OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [41]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores humanos de captación en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

### **Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas**

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Con base en los resultados de los estudios de farmacocinética, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de JARDIANCE® cuando este medicamento se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, en voluntarios sanos, y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en los pacientes con DMT2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59 %), rifampicina (35 %) o probenecid (53 %). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni en los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto versión 2022NOV14\_V23 e información para prescribir (IPP) versión V\_23 del 14 DE NOVIEMBRE DE 2022 allegados mediante radicado 20231070308; para el producto JARDIANCE® 25 MG, principio activo empagliflozina, donde solicita la adición de indicación: *“Enfermedad renal crónica - JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de: - progresión de la enfermedad renal (deterioro sostenido en la tasa estimada de filtración glomerular (TFGe), insuficiencia renal terminal o muerte renal) o muerte cardiovascular. - Hospitalización por cualquier causa”*.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el estudio EMPA-KIDNEY – (NCT03594110) (BI: 1245-0137) (Estudio de protección cardíaca y renal con empagliflozina). Ensayo clínico internacional, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto de una dosis única de tratamiento diario con empagliflozina sobre la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular y examinar el perfil de seguridad del fármaco en pacientes con enfermedad renal crónica que tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 20$  -  $< 45$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, o que tenían una TFGe  $\geq 45$  -  $< 90$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> con una relación de albúmina - creatinina urinaria (UACR)  $\geq 200$  mg/g.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. El criterio de valoración primario fue una combinación de progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal terminal, una disminución sostenida de la TFGe a  $< 10$  ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup>, una disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40\%$  desde el inicio o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares; la mortalidad por todas las causas se incluyó en las pruebas confirmatorias. El tratamiento inicial incluyó un uso apropiado de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS) (85,2 % inhibidor de la ECA o bloqueador del receptor de angiotensina).

Un total de 6.609 pacientes fueron aleatorizados, 6.568 (99,4%) finalizaron el estudio clínico, incluyendo 315 participantes que fallecieron. De los 6.609 participantes tratados con el medicamento en estudio, 1.603 interrumpieron el tratamiento en forma anticipada (24,3%, incluyendo los participantes que fallecieron). Los motivos más frecuentes para la interrupción anticipada del medicamento en estudio fueron los EA (3,8 % con eventos mortales y 3,6 % de los participantes con eventos no mortales). La mediana de tiempo de observación fue de 24,37 meses (Q1, Q3 18,00, 29,80) en el grupo de empagliflozina y 24,33 meses (18,03 ; 29,70) en el grupo de placebo. La mediana de exposición al medicamento en estudio fue de 21,92 meses (16,87 ; 28,93) para empagliflozina y 21,57 meses (16,73; 28,87) para placebo.

Durante una mediana de 2 años de seguimiento, se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3.304 pacientes (13,1%) en el grupo de empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9%) en el grupo de placebo. La HR fue 0,73 (IC del 95%, 0,59 – 0,89; P = 0,0023). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (HR 0,86; IC del 95%, 0,78 - 0,95; P = 0,003), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al resultado compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares (que ocurrió en el 4,0% en el grupo de empagliflozina y el 4,6% en el grupo de placebo) o muerte por cualquier causa (en el 4,5% y el 5,1%, respectivamente). Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los dos grupos.

Analizada la información allegada la Sala considera que no es clara la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la variable de desenlace primaria en el estudio EMPA-KIDNEY – (NCT03594110), dado que es una variable compuesta y en el análisis desagregado de los desenlaces no alcanza significancia estadística para muerte cardiovascular o muerte por todas las causas y el examen de la tasa de filtración glomerular estimada a los 36 meses con respecto a la línea de base muestra prácticamente que los valores de empagliflozina se traslapan con los del grupo placebo; así mismo, los resultados parecen estar especialmente direccionados por el efecto en el grupo de pacientes con diabetes tipo II. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para allegar información clínica adicional que permita establecer el balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta, de una manera más robusta.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el artículo 2 del Decreto 677 de 1995 define indicaciones como “estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que puedan beneficiarse del medicamento y que la información obtenida sobre posibles efectos terapéuticos y nocivos, así como las magnitudes de los mismos es información importante que debe estar en el apartado en el que se describan los estudios clínicos. Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado retirar de las indicaciones solicitadas cualquier alusión a posibles efectos terapéuticos.

La Sala considera que dado que la indicación “Falla cardíaca: JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección mayor al 40%” se encuentra requerida según el Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, ésta NO debe de aparecer registrada ni en el inserto ni en la información para prescribir (IPP) mientras no haya sido aprobada por la Sala.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**La Sala recomienda al interesado que debe mantener el texto "La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada".**

### **3.4.2. Medicamentos biológicos**

#### **3.4.2.1 KEYTRUDA® 100 mg**

Expediente : 20085509  
Radicado : 20231042268  
Fecha : 22/02/2023  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

#### **Composición:**

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:** (Del Registro)

##### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

##### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPP), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (taph) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

#### Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (crc, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada

inestabilidad de microsatélites (msi-h) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

#### Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-l1 con una CPS  $\geq 1$ .

#### **Contraindicaciones:** (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

#### **Nuevas Indicaciones:**

##### *Melanoma*

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa. **(aprobada acta 12 de 2021 numeral 3.4.2.3, y Resolución 2021038670, corregida por 2021043722)**

*Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas* KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK. KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(TPS), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. (\*\*\*)

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

#### *Cáncer de Cabeza y Cuello*

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no reseccable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no reseccable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### *Linfoma de Hodgkin Clásico*

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento. **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.6 resolución 2022003400)**

#### *Carcinoma Urotelial*

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### *Cáncer Esofágico*

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ . **(Aprobada Acta 03 del 2022, numeral 3.4.2.2. Resolución 2022021899)**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### *Cáncer Colorrectal*

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no reseccable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR). **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.12, resolución 2022003400).**

#### Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 1$ . (aprobado Acta 08 del 2022, numeral 3.4.2.3)

#### *Carcinoma de células renales*

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

**KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.** (aprobado Acta 07 del 2022, numeral 3.4.2.3)

#### *Cáncer de mama triple negativo*

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada. (aprobado Acta 19 del 2021, numeral 3.4.2.10 Resolución 2022005600)

**Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos \*\*\***

**\*\*\* NOTA 1: está en curso una solicitud de UNIRS radicado 20221502954, realizada por el Ministerio de Salud y actualmente está pendiente la emisión del concepto de evaluación por parte de la SEMNNIMB, solicitamos que una vez se emita el concepto, se acoja dicho concepto por medio de una resolución, de forma textual a como sea emitido el concepto, es decir que la indicación solicitada como**

**“Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en estadios tempranos”, sea adaptada y acogida por resolución como modificación al registro, de forma textual al concepto que emita la sala.**

#### **Nueva Dosificación / grupo etario:**

NOTA 2: si dentro del proceso de revisión del UNIRS y en el concepto que emita la sala se hace alguna recomendación de dosificación, solicitamos igualmente sea acogido por resolución de forma textual.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto emitido en Acta No. 09 de 2023 segunda parte SEMNNIMB, numeral 3.9.25.**

### 3.4.2.2 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20221056922 / 20231073875  
Fecha : 23/03/2023  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### Indicaciones: (Del Registro)

##### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

##### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPP), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (taph) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

### Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

### Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

### Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (crc, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (msi-h) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

### Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-I1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-I1 con una CPS  $\geq 1$ .

#### **Contraindicaciones:** (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001259 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.2.4. SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 122022A fecha de revisión **16-febrero-2023** allegado mediante radicado 20231073875
- IPP Versión 122022A fecha de revisión **16-febrero-2023** allegado mediante radicado 20231073875

#### **Nuevas Indicaciones:**

##### *Melanoma*

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

**KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.**

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

##### *Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas*

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KEYTRUDA<sup>®</sup>, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA<sup>®</sup> como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. (\*\*\*)

KEYTRUDA<sup>®</sup> como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA<sup>®</sup>.

#### *Cáncer de Cabeza y Cuello*

KEYTRUDA<sup>®</sup>, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA<sup>®</sup>, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### *Linfoma de Hodgkin Clásico*

KEYTRUDA<sup>®</sup> en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### *Carcinoma Urotelial*

KEYTRUDA<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### *Cáncer Esofágico*

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

KEYTRUDA<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### *Cáncer Colorrectal*

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

#### *Cáncer de Cérvix*

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

#### *Carcinoma de células renales*

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

#### *Cáncer de mama triple negativo*

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

**NOTA 1: solicitamos atentamente tener en cuenta que previo a este trámite se encuentra en curso las siguientes indicaciones para que de acuerdo con el concepto que sea emitido por la Sala sean incluidas dentro del acto administrativo que resuelva el presente trámite.**

**ACLARAMOS QUE DICHAS INDICACIONES NO ESTÁN INCLUIDAS EN EL INSERTO E IPC SOMETIDO:**

**(radicado 20211188752) *Cáncer de mama triple negativo***

**KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.**

**(radicado 20211188752) KEYTRUDA® como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.**

**(radicado 20211211758) Carcinoma Endometrial KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.**

(\*\*)(radicado 20211254576) KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) **localmente avanzado o** metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

### **Nueva dosificación / grupo etario:**

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

##### General

##### Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, **o estatus tumoral MSI-H o dMMR** [ver Indicaciones y Uso (1)].

**La expresión de PD L1 debe ser evaluado usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ o equivalente.**

**El estado del tumor MSI o MMR debe ser evaluado usando una prueba validada. (++)**

#### Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. **A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a  $\leq 150/90$  mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad. (++)**

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.

<b>Hepatitis inmunomediada</b>  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana	Descontinuar permanentemente
<b>Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)</b>	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
<b>Otras reacciones adversas inmunomediadas</b>	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)		
* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a $\leq 10$ mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de		

KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total

concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $>3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción	Segunda Reducción	Tercera Reducción
		de Dosis a	de Dosis a	de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

## 2.2 Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

## 2.3 Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

## 2.4 Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

## 2.5 Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave

(++) NOTA 2: resaltamos que la información relacionada con este símbolo (++) , no corresponde a modificaciones de la dosificación en sí, sino que son aclaraciones de la dosis o marcación aprobada

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

previamente para Pembrolizumab y a una aclaración de la descripción de unos de los medicamentos con los cuales se combina Pembrolizumab para otra patología, como lo es Axitinib, pero resaltamos nuevamente que NO es una modificación de la dosis aprobada, este únicamente proporciona orientación de cómo se manejó la dosis en el estudio clínico correspondiente a dicha combinación.

NOTA 3: solicitamos atentamente tener en cuenta que previo a este trámite se encuentran en curso las siguientes indicaciones para que de acuerdo al concepto emitido por la Sala sea incluida dentro del acto administrativo que resuelva el presente trámite:

radicado 20211188752 **Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.**

(radicado 20211188752)

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

(radicado 20211211758)

Para pacientes con **carcinoma endometrial o** RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el **carcinoma endometrial o** RCC se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas**

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
<b><u>Carcinoma Endometrial</u></b>	<b><u>20 mg oral una vez al día</u></b>	<b><u>14 mg una vez al día</u></b>	<b><u>10 mg una vez al día</u></b>	<b><u>8 mg una vez al día</u></b>
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con **carcinoma endometrial o** RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### **Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave**

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con **carcinoma endometrial o** RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### **Nuevas reacciones adversas:**

#### REACCIONES ADVERSAS

##### 7.1 Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA\* como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA\* en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA\* como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA\* 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Melanoma Resecado

**Entre los 969 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-716** y 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

#### Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### Terapia de Combinación

##### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

##### Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

##### Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$  de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

##### Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De

los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3

Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\* Calificado por NCI CTCAE v4.03

### Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estos eventos adversos, los eventos de Grados 3- 4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### 7.2 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:  
Artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

### Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

NOTA 3: solicitamos atentamente tener en cuenta que previo a este trámite se encuentran en curso las siguientes indicaciones para que de acuerdo al concepto emitido por la Sala sea incluida dentro del acto administrativo que resuelva el presente trámite:

radicado 20211188752 **KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo.**

**En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no reseccable o metastásico

(radicado 20211188752) En el adyuvante de pacientes con RCC reseccado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseccado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

(radicado 20211211758)

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	45	8*	21	0.5
<b>Análisis</b>				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	33	5	28	3.1

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<u>Astenia</u>	<u>24</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3.9</u>
<u>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</u>				
<u>Artralgia</u>	<u>31</u>	<u>1.7</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos Renales y Urinarios</u>				
<u>Proteinuria</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>2.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Infecciones</u>				
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>26</u>	<u>3.9</u>	<u>10</u>	<u>1.0</u>
<u>Trastornos del Sistema Nervioso</u>				
<u>Cefalea</u>	<u>25</u>	<u>0.5</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</u>				
<u>Disfonia</u>	<u>23</u>	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</u>				
<u>Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar</u>	<u>21</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>
* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.				
† Graduado por NCI CTCAE v4.03				
‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).				

**Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.**

**Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.**

(radicado 20211254576):

**†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.**

**La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos.**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.**

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-042)**

Evento adverso	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3- 5 (%)
<b>Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
<b>Desórdenes Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se encuentra que bajo radicados 20221056922 / 20231073875 se presenta respuesta al Auto No. 2023001259 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 numeral 3.4.2.4. SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4. con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, reacciones adversas, inserto e información para prescribir (IPP) versión 122022A fecha de revisión 16-febrero-2023 allegados mediante radicado 20231073875.

La modificación principal solicitada en el presente trámite para Pembrolizumab solución inyectable en vial (4ml) que contiene 100 mg consiste en incluir la indicación **“KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa”**. Para lo cual se presenta como soporte clínico principal el estudio KEYNOTE-716.

En el concepto se solicita al interesado: **“Explicar por qué en la tabla 2 del primer análisis interino, que se encuentra en las páginas 161-162 y 265 del expediente allegado, el porcentaje de pacientes libres de recurrencia a la semana 24 fue mayor en el grupo que recibió placebo (73.8%) que en el grupo que recibió pembrolizumab (69.4%). Y Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-716, que permitan determinar con mayor seguridad el balance beneficio-riesgo del producto de la referencia en la indicación propuesta”**.

En la respuesta al Auto, el interesado explica que el mayor número de pacientes libres de recurrencia en el grupo placebo en la semana 24 se debe a que **“la cantidad de participantes en riesgo que tenían el seguimiento más prolongado (24 meses) fue muy limitado en ese momento, pues sólo hubo un participante en riesgo en cada brazo en el mes 24 y por lo tanto, las estimaciones de la tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS) en ese punto de tiempo fueron inestables dado que tuvieron un**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*intervalo de confianza amplio, por la baja cantidad de pacientes en ese punto”, prueba de ello es que con mayor tiempo de seguimiento en los análisis interinos 2 y 3 la diferencia es en favor del grupo que recibió pembrolizumab.*

Presenta resultados del análisis interino 3 (IA3) con fecha de corte de datos (DCO) del 4 de enero de 2022 y una mediana de seguimiento de 26,9 meses (15,5 meses más de seguimiento versus el IA1 y 6.4 meses más versus el segundo análisis interino), en que se encontró que el 19,5% (95/487) de los pacientes habían presentado recurrencia del melanoma o muerte en el grupo que recibió pembrolizumab, versus 28,4% (139/489) en el grupo placebo. También señala que “la mediana de la RFS alcanzada en el brazo de pembrolizumab (37 meses, IC del 95 %: NR, NR) es anómala, ya que solo se alcanzó porque el último participante en riesgo en el brazo de pembrolizumab experimentó un evento, que también condujo a la caída en la cola de la curva de Kaplan-Meier y, por lo tanto, no puede considerarse estable”.

Adicionalmente informa que en el AI3 “...Se observaron un total de 158 eventos de supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) (63 en el grupo de pembrolizumab y 95 en el grupo de placebo). La tasa de DMFS a los 18 meses fue del 92,7 % (IC del 95 %: 89,9 %, 94,7 %) en el brazo de pembrolizumab y del 86,5 % (IC del 95 %: 83,1 %, 89,3 %) en el brazo de placebo. El cociente de riesgo para DMFS fue de 0,64 (IC del 95 %: 0,47, 0,88; p = 0,00292, que fue inferior al límite del valor de p de 0,0128 para este IA), de esta forma se demuestra una mejora estadísticamente significativa en DMFS para pembrolizumab en comparación con placebo”. En este análisis IA3 no surgieron nuevas señales de seguridad.

La Sala considera que la evidencia presentada permite concluir que la administración de pembrolizumab como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa prolonga el tiempo de reaparición del cáncer en comparación con placebo, demora el inicio de otras terapias e incrementa las reacciones adversas sin que se evidencie afectación en las evaluaciones de calidad de vida en los dos primeros años; aunque hay incertidumbre sobre si incrementa el tiempo que van a vivir las personas, que solo podrá ser resuelta dentro de varios años, incertidumbre que la Sala considera aceptable para recomendar la aprobación de la nueva indicación solicitada y la información farmacológica relacionada con la misma. En la misma línea, la Sala recomienda que al final de la indicación se incluya el siguiente texto: no se ha demostrado que la administración de pembrolizumab como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

### Nueva Indicación:

#### **Melanoma**

**Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.**

**\*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.**

### **Nuevas Indicaciones:**

#### ***Melanoma***

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.**

**\*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.**

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

#### ***Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)***

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones

tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

#### ***Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)***

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### ***Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)***

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### ***Carcinoma Urotelial***

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### ***Cáncer Esofágico***

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

#### ***Carcinoma de células renales (RCC)***

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Cáncer Colorrectal (CRC)**

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

### **Cáncer de mama triple negativo (TNBC)**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

### **Cáncer de Cérvix**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

### **Carcinoma Endometrial**

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

### **Nueva dosificación / grupo etario:**

## **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **General**

### **Selección de Pacientes**

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 (*ver Indicaciones*).

**Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación**

deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no reseccable o metastásico.

### Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a  $\leq 150/90$  mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

**Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.**

### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
<b>Hepatitis inmunomediada</b>	<b>Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT)</b>	<b>Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*</b>
<b>Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes RCC tratados con terapia combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran en esta tabla</b>	<b>&gt;3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total &gt;1.5 a 3 veces el LSN</b>	
	<b>Con AST o ALT &gt;5 veces el LSN o bilirrubina total &gt;3 veces el LSN</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
	<b>Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)</b>	<b>Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN</b>	<b>Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*</b>
	<b>Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Otras reacciones adversas inmunomediadas</b>	<b>Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)</b>	<b>Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*</b>

	<b>Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
	<b>Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	<b>Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)</b>	<b>Descontinuar permanentemente</b>

**Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)**

- **Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA<sup>®</sup>, entonces KEYTRUDA<sup>®</sup> debe discontinuarse permanentemente.**

**En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA<sup>®</sup> hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.**

**En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA<sup>®</sup> en combinación con axitinib:**

- **Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA<sup>®</sup> como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.**
- **Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA<sup>®</sup> como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.**

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas**

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
<b>Carcinoma Endometrial</b>	<b>20 mg oral una vez al día</b>	<b>14 mg una vez al día</b>	<b>10 mg una vez al día</b>	<b>8 mg una vez al día</b>
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Insuficiencia Hepática

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Nuevas reacciones adversas:**

**REACCIONES ADVERSAS**

**Experiencia en los Estudios Clínicos**

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

**Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]:**

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA

**Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas**

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA\* como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA\* en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA\* como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA\* 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

#### Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

**Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (KEYNOTE-002)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3- 4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Melanoma Resecado

**Entre los 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.**

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

#### Monoterapia

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)**

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

**Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

### Terapia de Combinación

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

#### Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

## Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$  de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

## Carcinoma de Células Renales

### En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]

### En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

**Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 581)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\* Calificado por NCI CTCAE v4.03

## **Cáncer de Mama Triple Negativo**

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estos eventos adversos, los eventos de Grados 3- 4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

En el adyuvante de pacientes con RCC resecaados tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecaados tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

### Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

**Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)**

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	45	8*	21	0.5
<b>Análisis</b>				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	33	5	28	3.1

<u>Astenia</u>	<u>24</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3.9</u>
<u>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</u>				
<u>Artralgia</u>	<u>31</u>	<u>1.7</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos Renales y Urinarios</u>				
<u>Proteinuria</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>2.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Infecciones</u>				
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>26</u>	<u>3.9</u>	<u>10</u>	<u>1.0</u>
<u>Trastornos del Sistema Nervioso</u>				
<u>Cefalea</u>	<u>25</u>	<u>0.5</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</u>				
<u>Disfonia</u>	<u>23</u>	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</u>				
<u>Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar</u>	<u>21</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>
* <u>La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.</u>				
† <u>Graduado por NCI CTCAE v4.03</u>				
‡ <u>Se reportó un Grado 5 (0.2%).</u>				

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

† En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-042)**

Evento adverso	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
<b>Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
<b>Desórdenes Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

**Inserto e IPP deben ajustarse al presente concepto.**

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1 OPDIVO® 100mg/10mL (100mg)

Expediente : 20091924  
 Radicado : 20231055234  
 Fecha : 6/03/2023  
 Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

#### Indicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

### Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

### Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iiib/iiic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

### Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino

### **Contraindicaciones:**

OPDIVOTM (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

### Nuevas precauciones y advertencias

*Neumonitis mediada por la respuesta inmune*

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

#### Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los

pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

#### *Hepatitis mediada por la respuesta inmune*

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

## Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

### *Hipofisitis*

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

### *Insuficiencia adrenal*

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg

de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

#### *Hipotiroidismo e hipertiroidismo*

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

#### *Diabetes mellitus tipo 1*

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

**Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune**

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ?grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la

suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

#### *Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune*

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

#### *Encefalitis mediada por la respuesta inmune*

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

#### Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

#### *Opdivo como monoterapia*

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

#### *Opdivo con ipilimumab*

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

#### Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

#### *Reacciones a la infusión*

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

#### *Opdivo como monoterapia*

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

#### Complicaciones del HSCT alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo

bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

#### Toxicidad embrifetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

#### Embarazo

##### *Resumen del riesgo*

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igr4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

#### Datos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### *Datos en animales*

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

### Mujeres en período de lactancia

#### *Resumen del riesgo*

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

### Hombres y mujeres en edad fértil

#### *Anticoncepción*

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

### Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias

generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20231055234
- IPP Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20231055234

### **Nuevas Indicaciones:**

#### **1 INDICACIONES Y USO**

##### **1.1 Melanoma Irresecable o Metastásico**

OPDIVO como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

##### **1.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma**

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

##### **1.3 Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (NSCLC) Metastásico**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

OPDIVO, en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

#### **1.4 Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)**

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

#### **1.5 Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (SCCHN)**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

### **Nueva Dosificación / grupo etario:**

## **2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Dosis Recomendada**

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia**

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	240 mg cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico	(infusión intravenosa de 30 minutos)	
Carcinoma de células renales avanzado	o 480 mg cada 4 semanas	
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	(infusión intravenosa de 30 minutos)	
Tratamiento adyuvante del melanoma	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

**Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos**

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
	con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	<b>2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología</b>
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

## 2.2 Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
<b>Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>		
Neumonitis	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis  En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado  En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN	Suspender <sup>a</sup>
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup>  En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN.	Suspender <sup>a</sup>

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías <sup>c</sup>	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender <sup>a</sup>
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
<b>Otras reacciones adversas</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

<sup>c</sup> Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

**Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada**

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Cansancio	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso nuclear del hígado o hepatitis con compromiso nuclear del hígado no HCC	AST/ALT aumenta a $\geq 3$ y $\leq 5$ veces el ULN o bilirrubina total aumenta a $> 1.5$ y $\leq 3$ veces el ULN		Suspender <sup>a</sup>
		AST o ALT $\geq 5$ veces el ULN o Bilirrubina total $> 3$ veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso nuclear del hígado <sup>b</sup> HCC	El nivel basal de AST/ALT $> 1$ y $\leq 3$ veces el ULN y aumenta a $\geq 5$ y $\leq 10$ veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es $\geq 3$ y $\leq 5$ veces el ULN y aumenta a $\geq 8$ y $\leq 10$ veces el ULN		Suspender <sup>a</sup>
		AST/ALT aumenta a $> 10$ veces el ULN o bilirrubina total aumenta a $> 3$ veces el ULN		Discontinuar permanentemente

<sup>a</sup> Reiterar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

## 2.3 Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

### Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.

.1 Para pacientes con peso corporal  $\geq 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.

.2 Para pacientes con peso corporal  $< 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.

- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:
  - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
  - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

## Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
  1. Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
  2. Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
  3. Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 5:** Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>a</sup>	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2.0	0
<b>Generales</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

## **Nuevas Precauciones y advertencias:**

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales**

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.1)]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

#### Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

#### *OPDIVO como monoterapia*

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

#### *OPDIVO con ipilimumab*

#### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

#### Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo

a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

#### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO con Cabozantinib*

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase Posología y Administración (2.2)].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado  $\geq 2$ ) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado  $\geq 2$  que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9)

administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado  $\geq 2$  en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

### Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

#### *Insuficiencia Suprarrenal*

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### *OPDIVO con Cabozantinib*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### *Hipofisitis*

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el

42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

#### *Trastornos de la Tiroides*

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *Tiroiditis*

##### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la

discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

### *Hipertiroidismo*

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la

discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

### *Hipotiroidismo*

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### *Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética*

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

#### *Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal*

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### *OPDIVO como monoterapia*

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción

renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

### Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo

reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

### Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polmiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos

## 5.1 Reacciones Relacionadas con la Infusión

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes. En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

## **5.2 Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas**

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

### 5.3 Toxicidad Embrionfetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].

### 5.4 Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se Agrega OPDIVO a un Análogo de Talidomida y Dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

### Nuevas Reacciones adversas:

## 6 REACCIONES ADVERSAS

- Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto. Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]

### 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037,

CHECKMATE-017, CHECKMATE- 057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE- 040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE- 743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

### Melanoma Irresecable o Metastásico

#### *Melanoma Metastásico Previamente Tratado*

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase Estudios Clínicos (14.1)]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

**Tabla 5:** Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>a</sup>	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2.0	0
<b>Generales</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

*Trastornos cardíacos:* arritmia ventricular

*Trastornos oculares:* iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

reacciones relacionadas con la infusión

*Investigaciones:* aumento de amilasa, aumento de lipasa

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis*

**Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

#### Melanoma Metastásico no Tratado Previamente CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides ( $>10$  mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas ( $n=206$ ) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas ( $n=205$ ). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante  $>6$  meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante  $>1$  año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de

OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma- glutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

**Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066**

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema <sup>a</sup>	12	1.5	4.9	0
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	32	2.9	25	2.4
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

*Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica*

**Tabla 8:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

## CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

expuesto a OPDIVO durante  $\leq 6$  meses y el 30% estuvo expuesto durante  $>1$  año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante  $\leq 6$  meses y el 40% durante  $>1$  año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ( $\leq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

**Tabla 9:** Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>						
Fatiga <sup>a</sup>	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
<b>Gastrointestinales</b>						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>b</sup>	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
<b>Metabolismo y Nutrición</b>						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
<b>Infecciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	23	0	22	0.3	17	0
<b>Endocrinos</b>						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
<b>Investigaciones</b>						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
<b>Vasculares</b>						
Hipertensión <sup>e</sup>	7	2.2	11	5	9	2.3

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

*Trastornos gastrointestinales:* estomatitis, perforación intestinal

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* vitiligo

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

*Trastornos del sistema nervioso:* neuritis, parálisis del nervio peroneo

**Tabla 10:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
<b>Hematología</b>						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

### Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los

pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

**Tabla 11: Reacciones adversas producidas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	57	0.9	55	2.4
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal <sup>b</sup>	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos <sup>e</sup>	11	0	8	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup>	22	0	15	0.2
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>g</sup>	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

<sup>e</sup> Incluye mareo postural y vértigo.

<sup>f</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

<sup>g</sup> Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

**Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
<b>Química</b>				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

## Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

### *Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab*

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.3)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían  $\geq 65$  años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

**Tabla 13: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema <sup>b</sup>	14	0.2	12	0.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>c</sup>	34	4.7	10	0.4
Prurito <sup>d</sup>	21	0.5	3.3	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea/colitis <sup>f</sup>	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal <sup>g</sup>	10	0.2	9	0.7
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Disnea <sup>h</sup>	26	4.3	16	2.1
Tos <sup>i</sup>	23	0.2	13	0
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatitis <sup>j</sup>	21	9	10	1.2
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo <sup>l</sup>	10	0	0.5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>m</sup>	13	7	8	4.0

**Tabla 13: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0.5	6	0

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrotico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.

<sup>d</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.

<sup>f</sup> Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.

<sup>g</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>h</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>i</sup> Incluye tos y tos productiva.

<sup>j</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.

<sup>k</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.

<sup>l</sup> Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.

<sup>m</sup> Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

**Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
<b>Química</b>				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

### *Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino*

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

Acta No. 09 de 2023 SEMNINIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE- 9LA.

**Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	39	4.5	27	2.0
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea <sup>c</sup>	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal <sup>d</sup>	12	0.6	11	0.9
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>e</sup>	30	4.7	10	0.3
Prurito <sup>f</sup>	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>g</sup>	19	0.6	15	0.9
Disnea <sup>h</sup>	18	4.7	14	3.2
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>i</sup>	19	0.3	3.4	0
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0.6	7	0

**Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos <sup>j</sup>	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

<sup>c</sup> Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

<sup>d</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

<sup>e</sup> Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

<sup>f</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.

<sup>h</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

<sup>i</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.

<sup>j</sup> Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

**Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

### Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE-057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+ meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían  $\geq$ 65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino,

y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

**Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	31	0.7	24	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

**Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH <sup>b</sup>	14	N/A	6	N/A

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.

### Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en  $p$  pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

**Tabla 19: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	43	4.3	45	6
Pirexia <sup>b</sup>	18	1.3	4.6	0.7
Edema <sup>c</sup>	17	0	8	0
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción dérmica <sup>e</sup>	34	2.7	11	0.4
Prurito <sup>f</sup>	21	1.0	1.4	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>g</sup>	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal <sup>h</sup>	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Disnea <sup>i</sup>	27	2.3	16	3.2
Tos <sup>j</sup>	23	0.7	9	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	15	0	1.4	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>l</sup>	12	0.3	7	0
Neumonía <sup>m</sup>	10	4.0	4.2	2.1

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

<sup>c</sup> Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>d</sup> Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

<sup>e</sup> Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción más erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasisiforme, erupción erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Steve erupción cutánea tóxica y urticaria.
- <sup>f</sup> Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
  - <sup>g</sup> Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis m colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
  - <sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor inferior y dolor abdominal superior.
  - <sup>i</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
  - <sup>j</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
  - <sup>k</sup> Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
  - <sup>l</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
  - <sup>m</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

**Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	53	3.7	34	
Aumento de AST	38	7	17	
Aumento de ALT	37	7	15	
Aumento de lipasa	34	13	9	
Hiponatremia	32	8	21	
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	
Hiperpotasemia	30	4.1	16	
Hipocalcemia	28	0	16	
Aumento de amilasa	26	5	13	
Aumento de creatinina	20	0.3	20	
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	43	8	57	
Anemia	43	2.4	75	

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una n laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 29 y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE- 214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

**Tabla 21:** Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción Adversa</b>	99	65	99	76
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema <sup>b</sup>	16	0.5	17	0.6
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, maculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal<sup>a</sup> en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214**

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH  $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento  $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

### CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia Pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER

**Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal <sup>a</sup>	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia <sup>b</sup>	15	0	22	0.3
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	51	8	50	8
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatotoxicidad <sup>d</sup>	44	11	26	5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis <sup>c</sup>	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea <sup>f</sup>	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
<b>Vasculares</b>				
Hipertensión <sup>g</sup>	36	13	39	14
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>h</sup>	34	0.3	30	0.3
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>i</sup>	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
<b>Sistema nervioso</b>				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefaleas	16	0	12	0.6
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>j</sup>	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>k</sup>	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>b</sup> Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- <sup>v</sup> Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- <sup>f</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- <sup>g</sup> Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- <sup>h</sup> Incluye hipotiroidismo primario.
- <sup>i</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- <sup>j</sup> Incluye tos productiva.
- <sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiperglucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

### CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se PR odujeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los

pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH < ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH > ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

**Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025**

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción adversa</b>	98	56	96	62
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior <sup>b</sup>	18	0	11	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea <sup>c</sup>	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>d</sup>	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE- 025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

**Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
<b>Química</b>				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalcemia	19	3.2	6	0.3
<b>Lípidos</b>				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

### Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO

(rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

**Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

Reacción Adversa <sup>a</sup>	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía <sup>c</sup>	13	3.8
Congestión nasal	11	0
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>d</sup>	39	1.9
Pirexia	29	<1
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>e</sup>	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal <sup>f</sup>	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	26	1.1
Artralgia	16	<1
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Erupción <sup>h</sup>	24	1.5
Prurito	20	0
<b>Sistema Nervioso</b>		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica <sup>i</sup>	12	<1
<b>Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos</b>		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
<b>Endocrinos</b>		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.
- <sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.
- <sup>c</sup> Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- <sup>d</sup> Incluye astenia.
- <sup>e</sup> Incluye colitis.
- <sup>f</sup> Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.
- <sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.
- <sup>h</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.
- <sup>i</sup> Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

**Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO <sup>a</sup> (n=266)	
	Todos los Grados (%) <sup>b</sup>	Grados 3-4 (%) <sup>b</sup>
<b>Hematología</b>		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
<b>Química<sup>c</sup></b>		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

<sup>b</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>c</sup> Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

### Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos (14.7)].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa).

Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida por 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente), o metotrexato (40 a

60 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían  $\geq$ 65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían  $\leq$ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\leq$ 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en >10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anomalías de laboratorio más comunes ocurridas en  $\geq$ 10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

### Carcinoma Urotelial

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con contenido de platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contenía platino [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.3 meses (rango: 0 a 13.4+). El 46% de los pacientes interrumpieron la dosis por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5.2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1.5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia

cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\square$ 2% de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq$ 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

**Tabla 29: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq$ 10% de los Pacientes - CHECKMATE-275**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción Adversa</b>	99	51
<b>Generales</b>		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/febre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>a</sup>	30	2.6
Artralgia	10	0.7
<b>Metabolismo y Nutrición</b>		
Disminución del apetito	22	2.2
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	22	0.7
Diarrea	17	2.6
Estreñimiento	16	0.4
Dolor abdominal <sup>b</sup>	13	1.5
Vómitos	12	1.9
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3.3
<b>Infecciones</b>		
Tracto urinario Infección/eschericia/infección fúngica del tracto urinario	17	7
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Erupción cutánea <sup>c</sup>	16	1.5
Prurito	12	0
<b>Endocrinos</b>		
Trastornos tiroideos <sup>d</sup>	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

<sup>d</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de tri-iodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

**Tabla 30: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio desde la Condición Basal Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - CHECKMATE-275**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO <sup>a</sup>	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>		
Hiperglucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	5.5
Hipocalcemia	26	0.8
Aumento de AST	24	3.5
Aumento de lipasa	20	7
Hiperpotasemia	19	1.2
Aumento de ALT	18	1.2
Aumento de amilasa	18	4.4
Hipomaagnesemia	16	0
<b>Hematología</b>		
Linfopenia	42	9
Anemia	40	7
Trombocitopenia	15	2.4
Leucopenia	11	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: rango: 84 a 256 p

### Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o Dmmr

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos (14.9)]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	54	5	40	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema <sup>b</sup>	13	0	7	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal <sup>c</sup>	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>e</sup>	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup>	20	0	9	0
<b>Endocrinas</b>				
Hipoglucemia	10	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	9	0	13	0.8
<b>Investigaciones</b>				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye astenia.
- <sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.
- <sup>c</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.
- <sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.
- <sup>e</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.
- <sup>f</sup> Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

**Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-142**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
<b>Química</b>				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

### Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase Estudios Clínicos (14.10)]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤5 x ULN y un nivel de bilirrubina total <3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición

a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grado: 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético	41	2	26	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	30	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	0	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	0	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	27	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
<b>Trastornos Generales</b>				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Mialgia	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefaleas	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	20	0	7	0
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Insomnio	18	0	10	0
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>				
Anemia	10	4	10	2.6
<b>Infecciones</b>				
Influenza	10	2	1.9	0

**Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	0	0	12	0
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

**Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
<b>Química</b>				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

\* El denominador usado para calcular la tasa vario de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

## Cáncer Esofágico

### *Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado*

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una

toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

**Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacciones Adversas</b>	96	34	93	32
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal <sup>a</sup>	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia <sup>b</sup>	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	34	1.3	29	1.5
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Tos <sup>d</sup>	20	0.2	21	0.4
Disnea <sup>e</sup>	12	0.8	12	0.4
<b>Dérmicas y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>f</sup>	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>b</sup> Incluye reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye tos productiva.

<sup>e</sup> Incluye disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> Ocurridas en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-577**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas <sup>b</sup>	11	1.5	6	1.2
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

<sup>b</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

### Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 26% estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en □2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas fatales en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%), shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

**Tabla 37: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o Paclitaxel (n=208)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción dérmica <sup>a</sup>	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito <sup>b</sup>	21	1.9	35	5
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>c</sup>	18	1.9	17	1.4
Constipación	17	0	19	0
Náuseas	11	0	20	0.5
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	17	0	26	1.4
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>e</sup>	17	1.0	14	0
Neumonía <sup>f</sup>	13	5	19	9
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Tos <sup>g</sup>	16	0	14	0.5
<b>Generales</b>				
Pirexia <sup>h</sup>	16	0.5	19	0.5
Fatiga <sup>i</sup>	12	1.4	27	4.8
<b>Sangre y Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>j</sup>	13	8	30	13
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.
- <sup>b</sup> Incluye hipofagia y aversión a la comida.
- <sup>c</sup> Incluye colitis.
- <sup>d</sup> Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.
- <sup>e</sup> Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueitis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.
- <sup>f</sup> Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con *OPDIVO*. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente.
- <sup>g</sup> Incluye tos productiva.
- <sup>h</sup> Incluye fiebre asociada al tumor.
- <sup>i</sup> Incluye astenia.
- <sup>j</sup> Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.
- <sup>k</sup> Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

**Tabla 38: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal\* en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - ATTRACTION-3**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiperglucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

- <sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de *OPDIVO* (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

## Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de *OPDIVO* en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.12)]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

**Tabla 39: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649**

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción adversa</b>	99	69	98	59
<b>Sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>a</sup>	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal <sup>b</sup>	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis <sup>c</sup>	17	1.8	13	0.8
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>d</sup>	44	7	40	5
Pirexia <sup>e</sup>	19	1.0	11	0.4
Edema <sup>f</sup>	12	0.5	8	0.1
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia <sup>g</sup>	14	0.3	9	0.3
<b>Investigaciones</b>				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>h</sup>	20	1.3	14	2.0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>i</sup>	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>j</sup>	13	0.1	9	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>k</sup>	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>c</sup> Incluye úlceras aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye fiebre asociada a tumor.

<sup>f</sup> Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>g</sup> Incluye disminución de albúmina en sangre.

<sup>h</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>i</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en pacientes - CHECKMATE-649**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	73	29	62	25
Leucopenia	69	12	59	10
Trombocitopenia	68	7	63	5
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	10
<b>Química</b>				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.6
Hipocalcemia	42	1.6	37	0.7
Hiperglucemia	41	3.9	38	1.6
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.0
Hiponatremia	34	6	24	1.0
Hipopotasemia	27	7	24	1.0
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	0.7
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.3
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.3
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.3
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0.3

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible un laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

## 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la

incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

### 6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico:  
GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231055234 se solicita evaluación de los siguientes puntos:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

**Nivolumab en presentación solución para infusión 100mg/10mL (OPDIVO®).** Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión Julio 2021 allegados mediante radicado 20231055234.

El interesado presenta información para prescriptor e información para paciente versión Julio 2021. En dichos documentos hace actualización en dosis recomendadas, modificación de la dosis, administración, advertencias y precauciones, reacciones adversas; no obstante, no incluye todas las indicaciones aprobadas a la fecha.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para actualizar la información farmacológica incluyendo las indicaciones aprobadas por la Sala.

**La Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de los medicamentos que tengan como principio activo ipilimumab o cabozantinib, para que actualicen la información farmacológica en concordancia con el presente concepto.**

### **3.5.2 OPDIVO® 40mg/4mL.**

Expediente : 20108161  
Radicado : 20231055238  
Fecha : 6/03/2023  
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

#### **Composición:**

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

#### **Indicaciones:**

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC Y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

**Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):**  
Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:**  
Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

**Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico:**  
Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS - 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

**Carcinoma avanzado de Células Renales:**  
OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

### **Contraindicaciones:**

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

### **Nuevas precauciones y advertencias**

***Neumonitis mediada por la respuesta inmune:***  
Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas.

Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides.

Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

#### *Opdivo como monoterapia*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

#### Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido

por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

#### *Opdivo como monoterapia:*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes.

Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab:*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los

pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

#### Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total.

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia:*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab:*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

### Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

#### *Hipofisitis*

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

#### *Insuficiencia adrenal:*

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses

(rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

#### *Hipotiroidismo e hipertiroidismo:*

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

#### *Diabetes mellitus tipo:*

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3)

hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

#### Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia:*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

#### *Opdivo con ipilimumab:*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

#### Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

#### *Opdivo como monoterapia:*

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

#### *Opdivo con ipilimumab:*

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40

mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

#### Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

#### Opdivo como monoterapia:

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

#### Opdivo con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

#### Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta

inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabiomólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

#### Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

#### *Opdivo como monoterapia*

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

#### *Opdivo con ipilimumab*

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

#### Complicaciones del HSCT alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablatoivo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir opdivo.

Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento

antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

#### Toxicidad embrifetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

#### Uso en poblaciones específicas

##### *Embarazo*

##### *Resumen del riesgo*

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igr4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

### *Datos*

#### *Datos en animales*

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

#### *Mujeres en período de lactancia*

##### *Resumen del riesgo*

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

#### *Hombres y mujeres en edad fértil*

##### *Anticoncepción*

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

##### *Uso pediátrico*

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

### Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20231055238
- IPP Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20231055238

### **Nuevas Indicaciones:**

#### **1 INDICACIONES Y USO**

##### **1.2 Melanoma Irresecable o Metastásico**

OPDIVO como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

##### **1.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma**

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

### 1.3 **Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (NSCLC) Metastásico**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

OPDIVO, en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

### 1.6 **Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)**

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

### 1.7 **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (SCCHN)**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

#### **Nueva Dosificación / grupo etario:**

## **2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Dosis Recomendada**

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia**

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico	o	
Carcinoma de células renales avanzado	480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

**Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos**

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
	con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	<b>2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología</b>
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

## 2.2 Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
<b>Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>		
Neumonitis	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis  En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado  En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN	Suspender <sup>a</sup>
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup>  En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN.	Suspender <sup>a</sup>

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías <sup>c</sup>	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender <sup>a</sup>
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
<b>Otras reacciones adversas</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

<sup>c</sup> Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

**Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada**

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Cansancio	Grado 2	Suspender <sup>a</sup>	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso mascul del higado o hepatitis con compromiso mascul del higado no HCC	AST/ALT aumenta a $\geq 3$ y $\leq 5$ veces el ULN o bilirubina total aumenta a $> 1.5$ y $\leq 3$ veces el ULN		Suspender <sup>a</sup>
		AST o ALT $\geq 5$ veces el ULN o Bilirubina total $> 3$ veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso mascul del higado <sup>b</sup> HCC	El nivel basal de AST/ALT $> 1$ y $\leq 3$ veces el ULN y aumenta a $\geq 5$ y $\leq 10$ veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es $\geq 3$ y $\leq 5$ veces el ULN y aumenta a $\geq 8$ y $\leq 10$ veces el ULN		Suspender <sup>a</sup>
		AST/ALT aumenta a $> 10$ veces el ULN o bilirubina total aumenta a $> 3$ veces el ULN		Discontinuar permanentemente

<sup>a</sup> Reiterar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciado los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

### 2.3 Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

#### Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.

.1 Para pacientes con peso corporal  $\geq 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.

.2 Para pacientes con peso corporal  $< 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.

- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:
  - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
  - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

## Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
  1. Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
  2. Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
  3. Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 5:** Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>a</sup>	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2.0	0
<b>Generales</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

## Nuevas Precauciones y advertencias:

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.1)]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

#### Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

#### *OPDIVO como monoterapia*

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

#### *OPDIVO con ipilimumab*

#### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

#### Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo

a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

#### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *OPDIVO con Cabozantinib*

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase Posología y Administración (2.2)].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado  $\geq 2$ ) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado  $\geq 2$  que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9)

administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado  $\geq 2$  en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

### Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

#### *Insuficiencia Suprarrenal*

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### *OPDIVO con Cabozantinib*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### *Hipofisitis*

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el

42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

#### *Trastornos de la Tiroides*

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *Tiroiditis*

##### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la

discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

### *Hipertiroidismo*

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la

discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

### *Hipotiroidismo*

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### *Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética*

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

#### *Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal*

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### *OPDIVO como monoterapia*

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción

renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

### Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase Dosis/Posología y Administración (2.1)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo

reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

### Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polmiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos

## 5.1 Reacciones Relacionadas con la Infusión

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)].

#### *OPDIVO como Monoterapia*

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes. En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

#### *OPDIVO con Ipilimumab*

##### *OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

##### *OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

## **5.2 Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas**

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

### 5.3 Toxicidad Embrionfetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].

### 5.4 Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se Agrega OPDIVO a un Análogo de Talidomida y Dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

### Nuevas Reacciones adversas:

## 6 REACCIONES ADVERSAS

- Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto. Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]

### 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037,

CHECKMATE-017, CHECKMATE- 057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE- 040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE- 743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

### Melanoma Irresecable o Metastásico

#### *Melanoma Metastásico Previamente Tratado*

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase Estudios Clínicos (14.1)]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de p rednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

**Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037)**

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>a</sup>	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2.0	0
<b>Generales</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

*Trastornos cardíacos:* arritmia ventricular

*Trastornos oculares:* iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

reacciones relacionadas con la infusión

*Investigaciones:* aumento de amilasa, aumento de lipasa

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis*

**Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

#### Melanoma Metastásico no Tratado Previamente CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides ( $>10$  mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas ( $n=206$ ) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas ( $n=205$ ). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante  $>6$  meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante  $>1$  año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de

OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma- glutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

**Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066**

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema <sup>a</sup>	12	1.5	4.9	0
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	32	2.9	25	2.4
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

*Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica*

**Tabla 8:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

## CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

expuesto a OPDIVO durante  $\leq 6$  meses y el 30% estuvo expuesto durante  $>1$  año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante  $\leq 6$  meses y el 40% durante  $>1$  año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ( $\leq 20\%$ ) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

**Tabla 9:** Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>						
Fatiga <sup>a</sup>	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
<b>Gastrointestinales</b>						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
<b>Piel y el tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>b</sup>	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
<b>Metabolismo y Nutrición</b>						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
<b>Infecciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	23	0	22	0.3	17	0
<b>Endocrinos</b>						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
<b>Investigaciones</b>						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
<b>Vasculares</b>						
Hipertensión <sup>e</sup>	7	2.2	11	5	9	2.3

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

*Trastornos gastrointestinales:* estomatitis, perforación intestinal

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* vitiligo

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

*Trastornos del sistema nervioso:* neuritis, parálisis del nervio peroneo

**Tabla 10:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Química</b>						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
<b>Hematología</b>						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

### Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los

pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

**Tabla 11: Reacciones adversas producidas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	57	0.9	55	2.4
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal <sup>b</sup>	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos <sup>c</sup>	11	0	8	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup>	22	0	15	0.2
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>g</sup>	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

<sup>e</sup> Incluye mareo postural y vértigo.

<sup>f</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

<sup>g</sup> Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

**Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
<b>Química</b>				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

## Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

### *Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab*

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.3)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían  $\geq 65$  años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

**Tabla 13: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema <sup>b</sup>	14	0.2	12	0.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>c</sup>	34	4.7	10	0.4
Prurito <sup>d</sup>	21	0.5	3.3	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea/colitis <sup>f</sup>	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal <sup>g</sup>	10	0.2	9	0.7
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Disnea <sup>h</sup>	26	4.3	16	2.1
Tos <sup>i</sup>	23	0.2	13	0
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatitis <sup>j</sup>	21	9	10	1.2
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo <sup>l</sup>	10	0	0.5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>m</sup>	13	7	8	4.0

**Tabla 13: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0.5	6	0

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótrico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.

<sup>d</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.

<sup>f</sup> Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.

<sup>g</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>h</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>i</sup> Incluye tos y tos productiva.

<sup>j</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.

<sup>k</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.

<sup>l</sup> Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.

<sup>m</sup> Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

**Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
<b>Química</b>				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

### *Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino*

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE- 9LA.

**Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	39	4.5	27	2.0
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea <sup>c</sup>	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal <sup>d</sup>	12	0.6	11	0.9
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>e</sup>	30	4.7	10	0.3
Prurito <sup>f</sup>	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>g</sup>	19	0.6	15	0.9
Disnea <sup>h</sup>	18	4.7	14	3.2
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>i</sup>	19	0.3	3.4	0
<b>Sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0.6	7	0

**Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos <sup>j</sup>	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

<sup>c</sup> Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

<sup>d</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

<sup>e</sup> Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

<sup>f</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.

<sup>h</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

<sup>i</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.

<sup>j</sup> Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

**Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

### Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE-057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+ meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían  $\geq$ 65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino,

y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

**Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	31	0.7	24	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

**Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH <sup>b</sup>	14	N/A	6	N/A

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.

### Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en  $p$  pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

**Tabla 19: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	43	4.3	45	6
Pirexia <sup>b</sup>	18	1.3	4.6	0.7
Edema <sup>c</sup>	17	0	8	0
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción dérmica <sup>e</sup>	34	2.7	11	0.4
Prurito <sup>f</sup>	21	1.0	1.4	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>g</sup>	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal <sup>h</sup>	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Disnea <sup>i</sup>	27	2.3	16	3.2
Tos <sup>j</sup>	23	0.7	9	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	15	0	1.4	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>l</sup>	12	0.3	7	0
Neumonía <sup>m</sup>	10	4.0	4.2	2.1

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

<sup>c</sup> Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>d</sup> Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

<sup>e</sup> Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción más erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasisiforme, erupción erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Steve erupción cutánea tóxica y urticaria.
- <sup>f</sup> Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
  - <sup>g</sup> Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis m colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
  - <sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor inferior y dolor abdominal superior.
  - <sup>i</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
  - <sup>j</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
  - <sup>k</sup> Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
  - <sup>l</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
  - <sup>m</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

**Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Hiperglucemia	53	3.7	34	
Aumento de AST	38	7	17	
Aumento de ALT	37	7	15	
Aumento de lipasa	34	13	9	
Hiponatremia	32	8	21	
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	
Hiperpotasemia	30	4.1	16	
Hipocalcemia	28	0	16	
Aumento de amilasa	26	5	13	
Aumento de creatinina	20	0.3	20	
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	43	8	57	
Anemia	43	2.4	75	

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una n laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 29 y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE- 214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

**Tabla 21:** Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción Adversa</b>	99	65	99	76
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema <sup>b</sup>	16	0.5	17	0.6
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
<b>Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, miculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal<sup>a</sup> en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214**

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH  $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento  $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

#### CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia Pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER

**Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal <sup>a</sup>	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia <sup>b</sup>	15	0	22	0.3
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	51	8	50	8
<b>Hepatobiliares</b>				
Hepatotoxicidad <sup>d</sup>	44	11	26	5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis <sup>c</sup>	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea <sup>f</sup>	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
<b>Vasculares</b>				
Hipertensión <sup>g</sup>	36	13	39	14
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>h</sup>	34	0.3	30	0.3
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>i</sup>	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
<b>Sistema nervioso</b>				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefaleas	16	0	12	0.6
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>j</sup>	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>k</sup>	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>b</sup> Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- <sup>v</sup> Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- <sup>f</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- <sup>g</sup> Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- <sup>h</sup> Incluye hipotiroidismo primario.
- <sup>i</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- <sup>j</sup> Incluye tos productiva.
- <sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiperglucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

### CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se PR odujeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los

pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH < ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH > ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

**Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025**

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción adversa</b>	98	56	96	62
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior <sup>b</sup>	18	0	11	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea <sup>c</sup>	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>d</sup>	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE- 025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

**Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
<b>Química</b>				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalcemia	19	3.2	6	0.3
<b>Lípidos</b>				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

### Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO

(rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

**Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

Reacción Adversa <sup>a</sup>	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Infecciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía <sup>c</sup>	13	3.8
Congestión nasal	11	0
<b>Generales</b>		
Fatiga <sup>d</sup>	39	1.9
Pirexia	29	<1
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>e</sup>	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal <sup>f</sup>	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	26	1.1
Artralgia	16	<1
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Erupción <sup>h</sup>	24	1.5
Prurito	20	0
<b>Sistema Nervioso</b>		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica <sup>i</sup>	12	<1
<b>Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos</b>		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
<b>Endocrinos</b>		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.
- <sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.
- <sup>c</sup> Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- <sup>d</sup> Incluye astenia.
- <sup>e</sup> Incluye colitis.
- <sup>f</sup> Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.
- <sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.
- <sup>h</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.
- <sup>i</sup> Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

**Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO <sup>a</sup> (n=266)	
	Todos los Grados (%) <sup>b</sup>	Grados 3-4 (%) <sup>b</sup>
<b>Hematología</b>		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
<b>Química<sup>c</sup></b>		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

<sup>b</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>c</sup> Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

### Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos (14.7)].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa).

Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida por 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente), o metotrexato (40 a

60 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían  $\geq 65$  años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían  $\leq 65$  años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\leq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en >10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anomalías de laboratorio más comunes ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

### Carcinoma Urotelial

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con contenido de platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contenía platino [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.3 meses (rango: 0 a 13.4+). El 46% de los pacientes interrumpieron la dosis por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5.2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1.5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia

cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\square$ 2% de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq$ 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

**Tabla 29: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq$ 10% de los Pacientes - CHECKMATE-275**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción Adversa</b>	99	51
<b>Generales</b>		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/febre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>a</sup>	30	2.6
Artralgia	10	0.7
<b>Metabolismo y Nutrición</b>		
Disminución del apetito	22	2.2
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	22	0.7
Diarrea	17	2.6
Estreñimiento	16	0.4
Dolor abdominal <sup>b</sup>	13	1.5
Vómitos	12	1.9
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3.3
<b>Infecciones</b>		
Tracto urinario Infección/eschericia/infección fúngica del tracto urinario	17	7
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>		
Erupción cutánea <sup>c</sup>	16	1.5
Prurito	12	0
<b>Endocrinos</b>		
Trastornos tiroideos <sup>d</sup>	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

<sup>d</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de tri-iodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

**Tabla 30: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio desde la Condición Basal Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - CHECKMATE-275**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO <sup>a</sup>	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>		
Hiperglucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	5.5
Hipocalcemia	26	0.8
Aumento de AST	24	3.5
Aumento de lipasa	20	7
Hiperpotasemia	19	1.2
Aumento de ALT	18	1.2
Aumento de amilasa	18	4.4
Hipomaagnesemia	16	0
<b>Hematología</b>		
Linfopenia	42	9
Anemia	40	7
Trombocitopenia	15	2.4
Leucopenia	11	0

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: rango: 84 a 256 p

### Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o Dmmr

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos (14.9)]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	54	5	40	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema <sup>b</sup>	13	0	7	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal <sup>c</sup>	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
<b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
<b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>e</sup>	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup>	20	0	9	0
<b>Endocrinas</b>				
Hipoglucemia	10	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
<b>Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	9	0	13	0.8
<b>Investigaciones</b>				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye astenia.
- <sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.
- <sup>c</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.
- <sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.
- <sup>e</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.
- <sup>f</sup> Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

**Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-142**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
<b>Química</b>				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

### Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase Estudios Clínicos (14.10)]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤5 x ULN y un nivel de bilirrubina total <3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grado: 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	30	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	0	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	0	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	27	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
<b>Trastornos Generales</b>				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Mialgia	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefaleas	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	20	0	7	0
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Insomnio	18	0	10	0
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>				
Anemia	10	4	10	2.6
<b>Infecciones</b>				
Influenza	10	2	1.9	0

**Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	0	0	12	0
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

**Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
<b>Química</b>				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

\* El denominador usado para calcular la tasa vario de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

## Cáncer Esofágico

### *Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado*

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una

toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

**Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacciones Adversas</b>	96	34	93	32
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal <sup>a</sup>	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia <sup>b</sup>	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	34	1.3	29	1.5
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Tos <sup>d</sup>	20	0.2	21	0.4
Disnea <sup>e</sup>	12	0.8	12	0.4
<b>Dérmicas y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>f</sup>	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>b</sup> Incluye reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye tos productiva.

<sup>e</sup> Incluye disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> Ocurridas en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-577**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas <sup>b</sup>	11	1.5	6	1.2
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

<sup>b</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

### Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (14.11)]. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 26% estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en □2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas fatales en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%), shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

**Tabla 37: Reacciones Adversas Ocurridas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3**

Reacción Adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o Paclitaxel (n=208)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción dérmica <sup>a</sup>	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0
<b>Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito <sup>b</sup>	21	1.9	35	5
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>c</sup>	18	1.9	17	1.4
Constipación	17	0	19	0
Náuseas	11	0	20	0.5
<b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	17	0	26	1.4
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>e</sup>	17	1.0	14	0
Neumonía <sup>f</sup>	13	5	19	9
<b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>				
Tos <sup>g</sup>	16	0	14	0.5
<b>Generales</b>				
Pirexia <sup>h</sup>	16	0.5	19	0.5
Fatiga <sup>i</sup>	12	1.4	27	4.8
<b>Sangre y Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>j</sup>	13	8	30	13
<b>Endocrinas</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.
- <sup>b</sup> Incluye hipofagia y aversión a la comida.
- <sup>c</sup> Incluye colitis.
- <sup>d</sup> Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.
- <sup>e</sup> Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueitis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.
- <sup>f</sup> Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con OPDIVO. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente.
- <sup>g</sup> Incluye tos productiva.
- <sup>h</sup> Incluye fiebre asociada al tumor.
- <sup>i</sup> Incluye astenia.
- <sup>j</sup> Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.
- <sup>k</sup> Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

**Tabla 38: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los Pacientes - ATTRACTION-3**

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Química</b>				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiperglucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

- <sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

## Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.12)]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

**Tabla 39: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649**

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Reacción adversa</b>	99	69	98	59
<b>Sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>a</sup>	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
<b>Gastrointestinales</b>				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal <sup>b</sup>	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis <sup>c</sup>	17	1.8	13	0.8
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>d</sup>	44	7	40	5
Pirexia <sup>e</sup>	19	1.0	11	0.4
Edema <sup>f</sup>	12	0.5	8	0.1
<b>Metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia <sup>g</sup>	14	0.3	9	0.3
<b>Investigaciones</b>				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>h</sup>	20	1.3	14	2.0
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>i</sup>	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>				
Tos <sup>j</sup>	13	0.1	9	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>k</sup>	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>c</sup> Incluye úlceras aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye fiebre asociada a tumor.

<sup>f</sup> Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>g</sup> Incluye disminución de albúmina en sangre.

<sup>h</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>i</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en pacientes - CHECKMATE-649**

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	73	29	62	25
Leucopenia	69	12	59	10
Trombocitopenia	68	7	63	5
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	10
<b>Química</b>				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.6
Hipocalcemia	42	1.6	37	0.7
Hiperglucemia	41	3.9	38	1.6
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.0
Hiponatremia	34	6	24	1.6
Hipopotasemia	27	7	24	1.6
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	0.7
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.3
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.5
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.3
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0.3

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible un laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

## 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la

incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

### 6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico:  
GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales)

**CONCEPTO; Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231055238 se solicita evaluación de los siguientes puntos:**

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

**Nivolumab en presentación solución para infusión 40mg/4mL (OPDIVO®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión Julio 2021 allegados mediante radicado 20231055238.**

**El interesado presenta información para prescriptor e información para paciente versión Julio 2021. En dichos documentos hace actualización en dosis recomendadas, modificación de la dosis, administración, advertencias y precauciones, reacciones adversas; no obstante, no incluye todas las indicaciones aprobadas a la fecha.**

**Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para actualizar la información farmacológica incluyendo las indicaciones aprobadas por la Sala.**

**La Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de los medicamentos que tengan como principio activo ipilimumab o cabozantinib, para que actualicen la información farmacológica en concordancia con el presente concepto.**

### **3.5.3 ERBITUX® 5 MG/ML**

Expediente : 19953428  
Radicado : 20231064271  
Fecha : 15/03/2023  
Interesado : MERCK S.A.

#### **Composición:**

Cada mL de solución para perfusión contiene: Cetuximab 5.0 mg

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

#### **Indicaciones:**

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo-en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.-como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

#### **Contraindicaciones:**

Erbix® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A –Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- IPP Versión Basado en CCDS V 19.2. Revisión febrero 2023 allegado mediante radicado 20231064271

#### **- Nueva dosificación / grupo etario**

Se subraya en azul el texto modificado "Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma. Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab.

Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

La dosis inicial debe administrarse en forma lenta para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Para la administración subsiguiente de cetuximab, la velocidad de perfusión no debe exceder los 10 mg/min. Si la perfusión inicial es bien tolerada, el período de perfusión recomendado para el tratamiento semanal de 250 mg/m<sup>2</sup> es de 60 minutos y el período de perfusión recomendado para el tratamiento cada dos semanas de 500 mg/m<sup>2</sup> es de 120 minutos.

#### Cáncer colorrectal

##### Como agente único o en combinación con quimioterapia

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux.

El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4).

Erbitux® puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Tratamiento semanal

Erbix® se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.

#### Tratamiento cada dos semanas

Erbix® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión de la enfermedad.

### **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.**

#### En combinación con radioterapia

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Erbix® se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.

Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del periodo de radioterapia.

En combinación con terapia basada en platino Ovidrel puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

#### Tratamiento semanal

Erbix® se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.

Tratamiento cada dos semanas Erbitux® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino,

seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hasta la fecha se cuenta con experiencia limitada con administraciones semanales de dosis mayores a 250 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal o con administraciones cada dos semanas de dosis mayores a 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

### **Nuevas precauciones y advertencias**

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de premedicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (a-1-3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida.

Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se dé la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana)
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab. Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

### Trastornos respiratorios.

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

#### Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 –8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (= grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA –Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento con una reducción de la dosis de 20% (200 mg/m<sup>2</sup> del BSA en el tratamiento semanal, 400 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento cada dos semanas) después de la segunda aparición, y con una reducción de la dosis de 40% (150 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento semanal, 300 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento cada dos semanas) después de la tercera aparición, si se ha resuelto la reacción grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

#### Trastornos electrolíticos.

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la

frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino.

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

#### Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

#### Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una ®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotoxicos como las fluoropirimidinas.

#### Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

#### Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS

Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino.

#### Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales.

Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen maquinas hasta que remitan los efectos.

#### Poblaciones especiales

A la fecha solo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia 1,5 veces, transaminasas 5 veces y bilirrubina 1,5 veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina < 9g/dl, conteo leucocitario < 3.000/mm<sup>3</sup>, conteo absoluto de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, conteo plaquetario < 100.000/mm<sup>3</sup>. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se reportó en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231064271 se solicita modificación de dosificación/ grupo etario y modificación de precauciones y advertencias para el principio activo cetuximab en presentación solución inyectable (Erbitux®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS V 19.2. Revisión febrero 2023 allegado mediante radicado 20231064271.**

**El interesado presenta modificación de la posología autorizada del medicamento de la referencia en el sentido de agregar una posología opcional de 500 mg/m<sup>2</sup> que se administrará cada 2 semanas (Q2W) a la dosis aprobada actualmente aprobada de administración de una perfusión inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab, seguido de perfusiones cada semana de 250 mg/m<sup>2</sup> (Q1W).**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte para esta solicitud el interesado presenta estudio de aumento escalonado de la dosis de Fase I (EMR 62202-045) abierto, multicéntrico, farmacocinético, farmacodinámico y farmacogenómico de cetuximab administrado cada semana o cada 2 semanas en el contexto de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal avanzado para determinar la dosis recomendada. Se incluyeron 62 pacientes que fueron asignados a el Grupo A: Dosis inicial de Cetuximab de 400 mg/m<sup>2</sup> seguida de dosis semanales de 250 mg/m<sup>2</sup> o Grupo B (grupo de escalada de dosis): 400 mg/m<sup>2</sup> de cetuximab una vez cada 2 semanas.

Tiempo total de Supervivencia libre de progresión (PFS) fue la variable clínica para el estudio y se definió como la duración desde la primera ingesta de cualquier medicamento del estudio hasta la primera observación confirmada radiológicamente de Enfermedad progresiva (EP) o muerte por cualquier causa cuando la muerte ocurrió dentro de los 60 días de la última evaluación de la respuesta del tumor o del día de la primera infusión de cetuximab (lo que ocurra más tarde). La mediana general del tiempo de PFS fue 8,4 meses en toda la muestra de sujetos. La mediana del tiempo de PFS en el grupo A fue de 4,4 meses. Los tiempos de PFS para los grupos de dosis en el grupo B fueron 6,3 meses (700 mg/m<sup>2</sup>), 6,9 meses (600 mg/m<sup>2</sup>), 9,4 meses (400 mg/m<sup>2</sup>) y 13,6 meses (500 mg/m<sup>2</sup>). Más sujetos (60- 90 %) en los grupos de 400–700 mg/m<sup>2</sup> estaban libres de progresión después de 6 meses que en el régimen estándar de cetuximab (38%).

Además aporta os resultados de modelado y simulación (M&S) proporcionan indicios de la similitud entre los perfiles farmacocinéticos (PK) de Q1W y Q2W en el CRC y el carcinoma de las células epidermoides de la cabeza y el cuello (SCCHN) .La experiencia y las pruebas de una revisión sistemática de la bibliografía publicada respaldan que la eficacia y la seguridad del cetuximab no se ven afectadas por la pauta posológica Q2W de 500 mg/m<sup>2</sup>.

Analizada la información allegada la sala recomienda aprobar las modificaciones presentadas por el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **IPP Versión Basado en CCDS V 19.2. Revisión febrero 2023 allegado mediante radicado 20231064271**

- Nueva dosificación / grupo etario

**Se subraya en azul el texto modificado “Erbix® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y**

por lo menos 1 hora después de finalizar la misma. Debe disponerse de equipos de reanimación.

Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab.

Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

**La dosis inicial debe administrarse en forma lenta para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Para la administración subsiguiente de cetuximab, la velocidad de perfusión no debe exceder los 10 mg/min. Si la perfusión inicial es bien tolerada, el período de perfusión recomendado para el tratamiento semanal de 250 mg/m<sup>2</sup> es de 60 minutos y el período de perfusión recomendado para el tratamiento cada dos semanas de 500 mg/m<sup>2</sup> es de 120 minutos.**

### **Cáncer colorrectal**

#### **Como agente único o en combinación con quimioterapia**

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux.

El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4).

**Erbitux® puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.**

#### **Tratamiento semanal**

**Erbitux® se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.**

#### **Tratamiento cada dos semanas**

**Erbitux® se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal.**

Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de

estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión de la enfermedad.

### Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

#### En combinación con radioterapia

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Erbitux®.se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.

Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del periodo de radioterapia.

En combinación con terapia basada en platino Ovidrel puede administrarse en forma semanal o cada dos semanas.

#### Tratamiento semanal

Erbitux®.se administra una vez a la semana. La dosis inicial es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal (BSA). Cada una de las dosis semanales subsiguientes es de 250 mg por m<sup>2</sup>.

Tratamiento cada dos semanas Erbitux®.se administra cada dos semanas. Cada dosis es de 500 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Hasta la fecha se cuenta con experiencia limitada con administraciones semanales de dosis mayores a 250 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal o con administraciones cada dos semanas de dosis mayores a 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

### **Nuevas precauciones y advertencias**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.**

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardiaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de premedicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (a-1- 3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida.

Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se dé la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana)
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab. Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

### Trastornos respiratorios.

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos

radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

### Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 –8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (= grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA –Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento con una reducción de la dosis de 20% (200 mg/m<sup>2</sup> del BSA en el tratamiento semanal, 400 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento cada dos semanas) después de la segunda aparición, y con una reducción de la dosis de 40% (150 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento semanal, 300 mg/m<sup>2</sup> de BSA en el tratamiento cada dos semanas) después de la tercera aparición, si se ha resuelto la reacción grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

### Trastornos electrolíticos.

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino.

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

### **Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas**

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

### **Trastornos cardiovasculares**

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una ®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

### **Trastornos oculares**

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

**Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS**  
Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

### Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales.

Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen maquinas hasta que remitan los efectos.

### Poblaciones especiales

A la fecha solo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia 1,5 veces, transaminasas 5 veces y bilirrubina 1,5 veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina < 9g/dl, conteo leucocitario < 3.000/mm<sup>3</sup>, conteo absoluto de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, conteo plaquetario < 100.000/mm<sup>3</sup>. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se reportó en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

#### 3.5.4 MVASI®

Expediente : 20149223  
Radicado : 20231072871  
Fecha : 22/03/2023  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

#### Composición:

Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab\*.

Cada vial de 4 mL de concentrado contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada vial de 16 mL de concentrado contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

\*Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante producido por tecnología del ADN en células Ováricas del Hámster Chino.

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- en combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

**Contraindicaciones:**

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquiera de los componentes del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 4 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20231072871
- IPP Versión 4 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20231072871

### **Nueva dosificación / grupo etario**

#### **2. Dosificación y modo de administración**

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

#### Posología

##### Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de MVASI, administrada como una infusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

##### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente *Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino*

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg (ver sección 5.1).

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

##### *Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

#### Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

#### Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

#### Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

#### Poblaciones especiales

*Tercera edad:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

*Insuficiencia renal:* No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

*Insuficiencia hepática:* No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

#### Método de administración

MVASI es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente como se describe en la sección 4.4.

#### Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.4. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.4.

## **Nuevas precauciones y advertencias**

### **4.4 Precauciones y advertencias**

#### Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (ver sección 4.8)

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

#### Fístulas no gastrointestinales (ver sección 4.8)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

#### Cicatrización de heridas (ver sección 4.8)

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

#### Hipertensión arterial (ver sección 4.8)

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

#### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (ver sección 4.8)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SEPR, un raro trastorno neurológico que se manifiesta

clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SEPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

#### Proteinuria (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

#### Tromboembolia arterial (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

#### Tromboembolia venosa (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: bevacizumab debe suspenderse en pacientes con tromboembolismo venoso potencialmente mortal (grado 4) incluida la embolia pulmonar, los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado 3 deben ser estrechamente monitorizados.

#### Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

#### Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

#### Neutropenia (ver sección 4.8)

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

#### Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) / reacciones a la infusión (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

#### Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

#### Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **4.8 Efectos no deseados**

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE),
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

**Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos <sup>b,d</sup> , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante <sup>a</sup>		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				

Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión <sup>a,b,d</sup>		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica <sup>b</sup> , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a</sup> <sup>b,d</sup>	Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b,d</sup> Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>b,d</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>b,d</sup>	Tromboembolismo (arterial) <sup>b,d</sup> , Hemorragia <sup>b,d</sup> , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>a,b</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>b,d</sup> , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonia <sup>a</sup>				Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal <sup>b,d</sup> , Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal <sup>d,e</sup> , Trastorno gastrointestinal, Proctalgi				Úlcera gastrointestinal <sup>a</sup>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>b,d</sup> Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmarplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula <sup>b,d</sup> Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular <sup>a,b</sup> Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup>
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>b,d</sup>					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica <sup>b,c,d</sup>	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,b</sup>
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementario	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de *MedDRA* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

- d. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.
- e. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

**Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante <sup>c</sup>
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión <sup>a,b,c</sup>		Shock Anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica <sup>a</sup>	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> , Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a,b</sup>	Tromboembolismo arterial <sup>a,b</sup> , Hemorragia <sup>a,b</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b</sup> , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>b,c</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b</sup> Embolia				Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>c</sup>

		pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal <sup>a,d</sup> Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal <sup>a,b</sup> , Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup> , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>b,c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,b</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula <sup>a,b</sup> Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular <sup>b,c</sup>
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria <sup>a,b</sup>				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,c</sup>
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

<sup>a</sup> Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente

- (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- b. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.
  - c. Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
  - d. Las fistulas ~~rectovaginales~~ son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

## Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

### Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) (ver sección 4.4)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con carcinoma ovárico, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando desde el aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2%- 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

### Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratadas con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en aquellos

con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

#### Fístulas no GI (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de las pacientes tratadas con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### Cicatrización de heridas (ver sección 4.4)

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (*NCI-CTCAE v.3*).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (*NCI-CTCAE v.3*).

#### Hipertensión (ver sección 4.4)

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 *NCI-CTC* en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales. El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado,

alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y, por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

#### Proteinuria (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de  $\geq 2$  g/24 h desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2$  g/24 h.

#### Hemorragia (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

#### Hemorragia asociada al tumor (ver sección 4.4)

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva principalmente en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (*NCI-CTCAE v.3*). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (todos los grados 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (*NCI-CTCAE v.3*).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 *NCI-CTCAE v.3* de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

#### Tromboembolismo (ver sección 4.4)

*Tromboembolismo arterial:* Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

*Tromboembolismo venoso:* La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 (*NCI-CTCAE v.3*) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de grado 3 (*NCI-CTCAE v.3*) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV *NYHA (New York Heart Association)* y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis

acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

*Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) /reacciones a la infusión (ver la sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización indicado abajo)*

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

#### *Infecciones*

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

#### *Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)*

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de *FSH*  $\geq$  30 mUI/mL y una prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

#### *Anomalías de laboratorio*

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (*NCI-CTCAE v.3*) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (*INR*).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

### Otras poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (*NCI-CTCAE v.3*); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de  $\leq 65$  años tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 en *Tromboembolismo*). En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado  $\geq 3$  fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab  $\geq 65$  años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos  $\leq 65$  años tratados con bevacizumab.

#### *Población pediátrica*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rhabdomyosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de

los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

**Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización**

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuente); con las siguientes posibles <u>co-manifestaciones</u> : disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (ver sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de <u>sunitinib</u> . Para <u>mayor información</u> sobre <i>Proteinuria</i> ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.4)
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.5)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias em biotóxicas conocidas (ver sección 4.6)

\* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

### Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de la información de inserto e IPP versión 4 de marzo de 2023 allegados mediante radicado 20231072871, para el producto MVASI®, principio activo bevacizumab, en las indicaciones: **“Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.**

***Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:***

***· agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.***

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*· en combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.*

*Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).*

*En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.*

*En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico".*

La Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto/IPP Versión 4 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20231072871**

**Nueva dosificación / grupo etario**

## **2. Dosificación y modo de administración**

**MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.**

### **Posología**

#### **Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)**

**La dosis recomendada de MVASI, administrada como una infusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.**

**Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.**

**Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente**  
***Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino***

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg (ver sección 5.1).

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

***Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib***

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

**Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

**Cáncer epitelial de ovario**

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como

medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

#### **Carcinoma de cuello uterino**

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

#### **Poblaciones especiales**

***Tercera edad:*** No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

***Insuficiencia renal:*** No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

***Insuficiencia hepática:*** No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

#### **Método de administración**

MVASI es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente como se describe en la sección 4.4.

### **Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento**

Para instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.4. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.4.

## **Nuevas precauciones y advertencias**

### **4.4 Precauciones y advertencias**

#### **Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (ver sección 4.8)**

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

#### **Fístulas no gastrointestinales (ver sección 4.8)**

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

#### **Cicatrización de heridas (ver sección 4.8)**

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se

interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

#### **Hipertensión arterial (ver sección 4.8)**

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

#### **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (ver sección 4.8)**

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SEPR, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SEPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

#### **Proteinuria (ver sección 4.8)**

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

#### **Tromboembolia arterial (ver sección 4.8)**

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

#### Tromboembolia venosa (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: bevacizumab debe suspenderse en pacientes con tromboembolismo venoso potencialmente mortal (grado 4) incluida la embolia pulmonar, los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado 3 deben ser estrechamente monitorizados.

#### Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el

riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

#### **Hemorragia pulmonar/hemoptisis**

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

#### **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)**

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

#### **Neutropenia (ver sección 4.8)**

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

#### **Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) / reacciones a la infusión (ver sección 4.8)**

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante

la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

#### **Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado**

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

#### **Insuficiencia ovárica/fecundidad**

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **4.8 Efectos no deseados**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa,

probablemente, de la dosis.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE),
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando

se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

**Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos <sup>b,d</sup> , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante <sup>a</sup>		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión <sup>a,h,d</sup>		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica <sup>b</sup> , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a</sup> , <sup>b,d</sup>	Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup>	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b,d</sup> , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>b,d</sup> , Tromboembolismo (venoso) <sup>b,d</sup>	Tromboembolismo (arterial) <sup>b,d</sup> , Hemorragia <sup>b,d</sup> , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>a,b</sup> , Aneurismas y disecciones arteriales

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>b,d</sup> Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonia <sup>a</sup>				Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> , Perforación del tabique nasal <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal <sup>b,d</sup> , Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fistula rectovaginal <sup>d,e</sup> , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal <sup>a</sup>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>b,d</sup> Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmarplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula <sup>b,d</sup> Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular <sup>a,b</sup> Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup>
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria <sup>b,d</sup>					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica <sup>b,c,d</sup>	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,b</sup>
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementario	Reducción en el peso					

Quando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de *MedDRA* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

- c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.
- e. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

**Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso <sup>a,b</sup> Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante <sup>c</sup>
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilización, Reacciones a la infusión <sup>a,b,c</sup>		Shock Anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica <sup>d</sup>	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c</sup> Encefalopatía hipertensiva <sup>d</sup>
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b</sup> Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a,b</sup>	Tromboembolismo arterial <sup>a,b</sup> Hemorragia <sup>a,b</sup> Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b</sup> Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal <sup>b,c</sup> Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b</sup> Embolia				Hipertensión pulmonar <sup>c</sup> Perforación del tabique nasal <sup>c</sup>

		pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal <sup>a,d</sup> Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal <sup>a,b</sup> , Úlcera gastrointestinal <sup>c</sup> , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar <sup>b,c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>a,b</sup> Síndrome de eritrodismesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula <sup>a,b</sup> Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular <sup>b,c</sup>
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Proteinuria <sup>a,b</sup> Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales <sup>a,c</sup>
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

<sup>a</sup> Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente

- (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- b. Para obtener información adicional remitase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.
  - c. Para obtener mayor información, por favor remitase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
  - d. Las fistulas ~~rectovaginales~~ son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.

## **Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas**

### **Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) (ver sección 4.4)**

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con carcinoma ovárico, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando desde el aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2%- 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

### **Fístulas GI vaginales**

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes

tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratadas con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

#### **Fístulas no GI (ver sección 4.4)**

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de las pacientes tratadas con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

#### **Cicatrización de heridas (ver sección 4.4)**

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab

al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

#### Hipertensión (ver sección 4.4)

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales. El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con

las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

#### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)**

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y, por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

#### **Proteinuria (ver sección 4.4)**

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de grado 1 (*NCI-CTCAE v.3*). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de  $\geq 2$  g/24 h desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a  $< 2$  g/24 h.

#### **Hemorragia (ver sección 4.4)**

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 *NCI-CTCAE v.3* osciló

entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

#### Hemorragia asociada al tumor (ver sección 4.4)

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva principalmente en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (todos los grados 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

#### **Tromboembolismo (ver sección 4.4)**

***Tromboembolismo arterial:*** Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

**Tromboembolismo venoso:** La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 (*NCI-CTCAE v.3*) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

### **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)**

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de grado 3 (*NCI-CTCAE v.3*) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en

otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (*New York Heart Association*) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

**Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) /reacciones a la infusión (ver la sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización indicado abajo)**

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

### **Infecciones**

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de

pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

#### **Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)**

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de  $FSH \geq 30$  mUI/mL y una prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

#### **Anomalías de laboratorio**

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 (*NCI-CTCAE v.3*) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (*INR*).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

#### **Otras poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (*NCI-*

**CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de  $\leq 65$  años tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 en *Tromboembolismo*). En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado  $\geq 3$  fue dos veces mayor en pacientes  $> 65$  años que en el grupo de menor edad ( $< 65$  años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab  $\geq 65$  años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab  $< 65$  años.**

**No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada ( $> 65$  años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos  $\leq 65$  años tratados con bevacizumab.**

#### **Población pediátrica**

**No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.**

**En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.**

**MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.**

**Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización**

<b>Clasificación por órganos y sistemas (COS)</b>	<b>Reacciones (frecuencia*)</b>
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuente); con las siguientes posibles <u>co-manifestaciones</u> : disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (ver sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de <u>sunitinib</u> . Para <u>mayor información</u> sobre <i>Proteinuria</i> ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.4)

	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.6)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias em biotóxicas conocidas (ver sección 4.6)

\* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

### **Reporte de presuntas reacciones adversas**

**Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.**

#### **3.5.5 HYQVIA 100 mg/mL inmunoglobulina humana normal**

Expediente : 20091369  
Radicado : 20231076340  
Fecha : 24/03/2023  
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

#### **Composición:**

HyQvia es una unidad de vial doble que consta de un vial de inmunoglobulina humana normal (inmunoglobulina 10% o IG 10%) y un vial de hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos o Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

\*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Contraindicaciones:

- HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.
- Hipersensibilidad al principio activo (IgG) o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA
- Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la hialuronidasa humana recombinante.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5.0 de Marzo 2023 allegado mediante radicado 20231076340
- IPP Versión 5.0 de Marzo 2023 allegado mediante radicado 20231076340

### Nueva dosificación / grupo etario

#### 4.2 Posología y forma de administración

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

#### Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación. El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

#### ~~Terapia de sustitución~~

~~El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.~~

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o con sobrepeso.

Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía:

*Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria (tal como se definen en 4.1)*

*Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina*

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/L es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones/infusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

#### *Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa*

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

#### *Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea*

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión/infusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

#### *Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)*

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

#### *Población pediátrica*

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

#### Forma de administración

- Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.
- Antes de la administración, examine visualmente ambos componentes de HyQvia para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas.
- Espere a que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.
- No agitar.
- Este medicamento consta de dos viales. No mezcle los componentes de este medicamento.

Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente. Se debe administrar el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%. Los dos componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la hialuronidasa humana recombinante seguida de IG 10%, tal y como se describe a continuación.

Durante y después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el lugar de perfusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas y/o más de un lugar de perfusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisarlo el médico.

En caso de que la perfusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa.

Esquema de administración de HyQvia.		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (mL)	Proteína (gramos)	Volumen (mL)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Se formará al paciente en las técnicas de perfusión, en el uso de una bomba de perfusión o bomba de perfusión continua, en el mantenimiento de un diario del paciente, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de perfusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de perfusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de perfusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

El componente de IG 10% debe perfundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por perfusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la perfusión con ritmos de 300 mL/h/lugar de perfusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de perfusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de hialuronidasa humana recombinante de 1,25 mL, utilice una aguja de 18-22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Los lugares recomendados para la perfusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El

medicamento no se debe perfundir infundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Se recomienda administrar la hialuronidasa humana recombinante a velocidad constante y la velocidad de administración de la IG 10% no deberá incrementarse por encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 mL/minuto por lugar de perfusión infusión o en función de la tolerancia. Dentro de los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante perfunda la dosis completa de IG 10% por el lugar de perfusión infusión utilizando la misma aguja subcutánea.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión infusión para IG 10% por lugar de perfusión infusión:

	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
Intervalo/ minutos	Primeras dos perfusiones (mL/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (mL/hora/lugar de perfusión)	Primeras dos perfusiones (mL/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (mL/hora/lugar de perfusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la perfusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las perfusiones iniciales de la dosis completa por lugar de perfusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las perfusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento, ver sección 6.6.

## Nuevas precauciones y advertencias

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021).

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada en la sección 4.2. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Perfundiendo primero el producto lentamente (ver sección 4.2).
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

- Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de perfusión y dure más de unos pocos días.

#### Hipersensibilidad a IG 10%

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

#### Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la perfusión/infusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

#### Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

#### Tromboembolia

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una

extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

#### Anemia hemolítica

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

#### Insuficiencia renal aguda

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

#### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

#### Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia

~~Este medicamento no contiene azúcares. La IG 10% contiene trazas de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene 4,03 mg de sodio por ml, con una dosis máxima diaria de aproximadamente 120 mg. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)~~

Interferencia con pruebas serológicas Después de la ~~perfusión~~infusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las ~~perfusiones~~ infusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de  $\beta$ -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la ~~perfusión~~ infusión del medicamento.

### Agentes transmisibles

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral

### Contenido de sodio

El componente IG 10% está básicamente exento de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene la cantidad siguiente (mg) de sodio por vial:

- 1,25 mL – 5,0 mg
- 2,5 mL – 10,1 mg
- 5 mL – 20,2 mg
- 10 mL – 40,3 mg
- 15 mL – 60,5 mg

Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta diaria máxima que recomienda la OMS de 2 g de sodio para adultos. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

### Población pediátrica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

#### **4.7. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo en el ser humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados, por lo que debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Nueve mujeres tratadas alguna vez con HyQvia se inscribieron en un registro de embarazo port-comercialización prospectivo, no controlado y multicéntrico (estudio 161301). De los 8 embarazos con resultados conocidos, hubo 8 nacidos vivos con puntajes APGAR normales. No hubo complicaciones específicas del parto. No se informaron eventos adversos relacionados con HyQvia. Se analizaron cuatro madres para la prueba de unión de anti-rHuPH20 o anticuerpos neutralizantes y no se detectaron anticuerpos. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulina atraviesan la placenta, de forma creciente en el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevén efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto y el recién nacido.

Se han realizado ensayos sobre toxicidad para el desarrollo y la reproducción con hialuronidasa humana recombinante en ratones y conejos. No se asoció ningún efecto adverso sobre el embarazo y el desarrollo fetal a anticuerpos anti-rHuPH20. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la hialuronidasa humana recombinante se transfirieron a la cría en el útero. Actualmente se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia sobre el embrión humano o sobre el desarrollo fetal humano (ver sección 5.3).

~~Si una mujer se queda embarazada, su médico debe animarla a participar en el programa de registro de embarazos.~~

##### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al recién nacido de microorganismos patógenos cuya puerta de entrada sean las mucosas. Un bebé del registro de embarazos (estudio 161301) recibió lactancia materna. Todos los eventos adversos se informaron como no relacionados con el tratamiento anterior o actual con HyQvia.

##### Fertilidad

Actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad clínica de HyQvia.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no es de esperar que IG 10% produzca efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de la hialuronidasa humana recombinante en términos de capacidad reproductiva en las dosis utilizadas para facilitar la administración de IG 10% (ver sección 5.3).

## Nuevas reacciones adversas

### 4.8 Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

#### *Inmunoglobulina humana normal*

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial bajan y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, ver sección 4.4.

Reacciones locales en los lugares de ~~perfusión~~ infusión se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal, ver sección 4.4.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

#### *Hialuronidasa humana recombinante*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la perfusión/infusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

#### *Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante*

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos antiHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

#### Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones/infusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias por perfusión/infusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada franja de frecuencias se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDra (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras

Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total) <sup>a</sup> : dolor en el lugar de <u>perfusión</u> (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de <u>perfusión</u> , hinchazón en el lugar de <u>perfusión</u> (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de <u>perfusión</u> (incluido, prurito vulvovaginal )  Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de <u>perfusión</u> , contusión en el lugar de <u>perfusión</u> (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de <u>perfusión</u> (incluidos nódulos), calor en el lugar de <u>perfusión</u> , induración del lugar de <u>perfusión</u> , edema gravitacional/hinchazón genital <sup>b</sup> (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos renales y urinarios				Hemosid erinuria
--------------------------------	--	--	--	------------------

<sup>a</sup> Las siguientes RA no se incluyen en la tabla pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión/infusión.

<sup>b</sup> El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión/infusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones/infusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión/infusión e inflamación en la zona de perfusión/infusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión/infusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

#### Población pediátrica

En el estudio pivotal 160603 había 2 de 24 pacientes pediátricos con niveles totales de anticuerpos anti-rHuPH20 iguales o superiores a 1:160. Ninguno tenía anticuerpos neutralizantes.

Un estudio multicéntrico prospectivo de fase 4 en Europa evaluó a 42 pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) que habían recibido anteriormente tratamiento con inmunoglobulina (estudio 161504). No se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Ningún paciente dio positivo (título  $\geq 160$ ) para la unión de anticuerpos anti-rHuPH20. Se determinó que HyQvia era seguro y tolerable entre los pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) con inmunodeficiencia primaria.

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de la información de inserto e IPP versión 5.0 de Marzo 2023 allegados mediante radicado 20231076340, para el producto HYQVIA 100 mg/mL, principio activo inmunoglobulina humana normal, en las indicaciones: “*Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:*

- *Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos o Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.*

*\*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo”.*

Solicita modificaciones menores en la redacción, solo cambia la palabra perfusión por infusión, además adiciona unos textos sobre experiencia en embarazadas y niños

La Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5.0 de Marzo 2023 allegado mediante radicado 20231076340
- IPP Versión 5.0 de Marzo 2023 allegado mediante radicado 20231076340

## Nueva dosificación / grupo etario

### 4.2 Posología y forma de administración

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

#### Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación. El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o con sobrepeso.

Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía:

*Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria (tal como se definen en 4.1)*

*Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina*

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/L es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras infusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

*Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa*

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el

tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

***Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea***

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera infusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

***Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)***

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas. Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

***Población pediátrica***

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

**Forma de administración**

- Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.
- Antes de la administración, examine visualmente ambos componentes de HyQvia para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas.
- Espere a que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.
- No agitar.
- Este medicamento consta de dos viales. No mezcle los componentes de este medicamento.

Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente. Se debe administrar el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%. Los dos componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la hialuronidasa humana recombinante seguida de IG 10%, tal y como se describe a continuación.

Durante y después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el lugar de infusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas y/o más de un lugar de infusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisarlo el médico.

En caso de que la infusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el

tratamiento de pacientes en casa.

Esquema de administración de HyQvia.		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (mL)	Proteína (gramos)	Volumen (mL)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Se formará al paciente en las técnicas de infusión, en el uso de una bomba de infusión o bomba de infusión continua, en el mantenimiento de un diario del paciente, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de infusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de perfusión/infusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de infusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

El componente de IG 10% debe infundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por infusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la infusión con ritmos de 300 mL/h/lugar de infusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de infusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de hialuronidasa humana recombinante de 1,25 mL, utilice una aguja de 18-22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Los lugares recomendados para la infusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El medicamento no se debe perfundir/infundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Se recomienda administrar la hialuronidasa humana recombinante a velocidad constante y la velocidad de administración de la IG 10% no deberá incrementarse por encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 mL/minuto por lugar de infusión o en función de la tolerancia. Dentro de los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante perfunda la dosis completa de IG 10% por el lugar de infusión utilizando

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la misma aguja subcutánea.

Se recomiendan las siguientes velocidades de infusión para IG 10% por lugar de infusión:

Intervalo/ minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)	Primeras dos infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la infusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las infusiones iniciales de la dosis completa por lugar de infusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las infusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento, ver sección 6.6.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021).

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de infusión recomendada en la sección 4.2. Durante el periodo de infusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Perfundiendo primero el producto lentamente (ver sección 4.2).
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de infusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera infusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

- Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la infusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de infusión y dure más de unos pocos días.

#### Hipersensibilidad a IG 10%

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

#### Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la infusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

#### Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

#### Tromboembolia

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

### Anemia hemolítica

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

### Insuficiencia renal aguda

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

### Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia

Este medicamento no contiene azúcares. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

Interferencia con pruebas serológicas Después de la infusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las infusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de  $\beta$ -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la infusión del medicamento.

### Agentes transmisibles

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral

### Contenido de sodio

El componente IG 10% está básicamente exento de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene la cantidad siguiente (mg) de sodio por vial:

1,25 mL – 5,0 mg  
2,5 mL – 10,1 mg  
5 mL – 20,2 mg  
10 mL – 40,3 mg  
15 mL – 60,5 mg

Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta diaria máxima que recomienda la OMS de 2 g de sodio para adultos. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

#### 4.7. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo en el ser humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados, por lo que debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Nueve mujeres tratadas alguna vez con HyQvia se inscribieron en un registro de embarazo port-comercialización prospectivo, no controlado y multicéntrico (estudio 161301). De los 8 embarazos con resultados conocidos, hubo 8 nacidos vivos con puntajes APGAR normales. No hubo complicaciones específicas del parto. No se informaron eventos adversos relacionados con HyQvia. Se analizaron cuatro madres para la prueba de unión de anti-rHuPH20 o anticuerpos neutralizantes y no se detectaron anticuerpos. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulina atraviesan la placenta, de forma creciente en el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevén efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto y el recién nacido.

Se han realizado ensayos sobre toxicidad para el desarrollo y la reproducción con hialuronidasa humana recombinante en ratones y conejos. No se asoció ningún efecto adverso sobre el embarazo y el desarrollo fetal a anticuerpos anti-rHuPH20. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la hialuronidasa humana recombinante se transfirieron a la cría en el útero. Actualmente se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia sobre el embrión humano o sobre el desarrollo fetal humano (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al recién nacido de microorganismos patógenos cuya puerta de entrada sean las mucosas. Un bebé del registro de embarazos (estudio 161301) recibió lactancia materna. Todos los eventos adversos se informaron como no relacionados con el tratamiento anterior o actual con HyQvia.

##### Fertilidad

Actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad clínica de HyQvia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no es de esperar que IG 10% produzca efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de la hialuronidasa humana recombinante en términos de capacidad reproductiva en las dosis utilizadas para facilitar la administración de IG 10% (ver sección 5.3).

## Nuevas reacciones adversas

### 4.8 Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

#### *Inmunoglobulina humana normal*

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial bajan y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, ver sección 4.4.

Reacciones locales en los lugares de infusión se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal, ver sección 4.4.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

#### *Hialuronidasa humana recombinante*

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de

medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la infusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

#### ***Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante***

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos antiHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

#### **Tabla de reacciones adversas**

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 infusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias por infusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada franja de frecuencias se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente. (Cambio solicitado mediante radicado No. 20211220273 del 20-Oct-2021)

<b>Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia</b>				
<b><u>Clasificación por Organos y Sistemas de MedDra (SOC)</u></b>	<b><u>Muy frecuentes</u></b>	<b><u>Frecuentes</u></b>	<b><u>Poco frecuentes</u></b>	<b><u>Raras</u></b>

<p><b>Trastornos gastrointestinales</b></p>		<p>Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluido dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea</p>	<p>Distensión abdominal</p>	
<p><b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b></p>	<p>Reacciones locales (total)<sup>a</sup>: dolor en el lugar de <u>infiltración</u> (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)</p>	<p>Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de <u>infiltración</u>, hinchazón en el lugar de <u>infiltración</u> (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de <u>infiltración</u> (incluido, prurito vulvovaginal</p>	<p>Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de <u>infiltración</u>, contusión en el lugar de <u>infiltración</u> (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de <u>infiltración</u> (incluidos nódulos), calor en el lugar de <u>infiltración</u>, induración del lugar de <u>infiltración</u>, edema gravitacional/hinchazón genital<sup>b</sup> (incluidos edema genital e hinchazón</p>	<p>Sensación de ardor</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		) Pirexia, trastor nos asténic os (incluido s astenia, fatiga, letargia y malestar general)	escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón) , escalofrío, hiperhidrosis	
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculo esquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolores en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			<b>Eritema, erupción (incluida eritematoso, papular, maculopapular), prurito, urticaria</b>	
<b>Trastornos vasculares</b>			<b>Hipertensión, aumento de la presión arterial</b>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				<b>Hemoglobinuria</b>

<sup>a</sup> Las siguientes RA no se incluyen en la tabla pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de infusión.

<sup>b</sup> El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

**Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de infusión.**

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las infusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de infusión e inflamación en la zona de infusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de infusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

#### Población pediátrica

En el estudio pivotal 160603 había 2 de 24 pacientes pediátricos con niveles totales de anticuerpos anti-rHuPH20 iguales o superiores a 1:160. Ninguno tenía anticuerpos neutralizantes.

Un estudio multicéntrico prospectivo de fase 4 en Europa evaluó a 42 pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) que habían recibido anteriormente tratamiento con inmunoglobulina (estudio 161504). No se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Ningún paciente dio positivo (título  $\geq$  160) para la unión de anticuerpos anti-rHuPH20. Se determinó que HyQvia era seguro y tolerable entre los pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) con inmunodeficiencia primaria.

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### 3.5.6. AMINOVEN INFANT 10%

Expediente : 19933606  
Radicado : 20231060389  
Fecha : 10/03/2023  
Interesado : Fresenius Kabi Deutschland GmbH

#### Composición:

Fórmula 100 ml contienen:

L-leucina 1,300 g  
L- isoleucina 0,800 g  
L-monoacetato de lisina 1,200 g  
= L-lisina 0, 851 g  
L-metionina 0,312 g  
L-fenilalanina 0,375 g  
L-treonina 0,440 g  
L-triptófano 0,201 g  
L-valina 0,900 g  
L-arginina 0,750 g  
L-histidina 0,476 g  
Glicina 0,415 g  
Taurina 0,040 g  
L-serina 0,767 g  
L-alanina 0,930 g  
L-prolina 0,971 g  
N-acetil-L-tirosina 0,5176 g  
= L-tirosina 0,420 g  
N-acetil-L-cisteína 0,070 g  
= L-cisteína 0,052 g  
L-ácido málico 0,262 g

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### Indicaciones:

Nutrición parenteral parcial de recién nacidos de término y pretérmino, bebés y niños pequeños.

#### Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No administrar si se encuentra presente alguna de las siguientes condiciones: pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, hiperhidratación, hipercalcemia.

Advertencias: El paciente con insuficiencia renal o hepática requiere una dosificación de administración individual. Atención en el caso de hiponatremia.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP Versión V3-2020 allegado mediante radicado 20231060389

### **Nueva dosificación / grupo etario**

#### **Posología y método de administración:**

Para infusión intravenosa constante vía vena central.

Velocidad máxima de infusión:

Hasta 0,1 g de aminoácidos/kg peso corporal por hora = 1,0 mL/kg de peso corporal/hora.

Dosis diaria máxima:

- 1er año de vida: 1,5 – 2,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 15 - 25 mL/kg de peso corporal.
- 2 a 5 años de vida: 1,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 15 mL/kg de peso corporal.
- 6 a 14 años de vida: 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 10 mL/kg de peso corporal.

La solución se administra tanto tiempo como se requiera la nutrición parenteral. Los electrolitos deben administrarse de acuerdo a lo necesario.

Cuando se utilice en neonatos y niños menores de 2 años la solución (en bolsas y sets de administración) debe ser protegida de la exposición a la luz hasta que se complete la administración.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Observación:** La infusión demasiado rápida puede provocar pérdidas renales causando un desbalance de aminoácidos. Los electrolitos deben administrarse de acuerdo a los requerimientos.

### **Nuevas contraindicaciones**

Trastornos en el metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, hiperhidratación, hipocalemia. Pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren una dosis individualizada. Atención en caso de hiponatremia

### **Nuevas precauciones y advertencias**

#### **Advertencias y precauciones especiales de uso:**

Cuando se administran aminoácidos como parte de la nutrición parenteral de infantes prematuros, bebés y niños pequeños deben chequearse en forma regular los siguientes parámetros de laboratorio:

Urea-N, amoníaco, electrolitos, glucosa y triglicéridos (en el caso que se administre una emulsión lipídica), equilibrio ácido base y balance hídrico, enzimas hepáticas y osmolaridad sérica.

La infusión vía venas periféricas en general puede causar irritación íntima de la vena y tromboflebitis. Para minimizar el riesgo de irritación de la vena, se recomienda controles diarios en el sitio de la punción.

La infusión demasiado rápida puede producir reacciones de incompatibilidad y simultánea pérdida renal de aminoácidos.

La alimentación parenteral debe ser llevada a cabo por personal debidamente entrenado, manteniendo la asepsia estricta en la inserción del catéter y la administración de la misma.

La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral intravenosa, especialmente luego de la mezcla con oligoelementos y/o vitaminas, puede tener efectos adversos sobre el resultado clínico en neonatos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se utilice en neonatos y niños menores a 2 años **Aminoven Infant 10%** debe protegerse de la luz ambiental hasta que se complete la administración.

### **Embarazo y lactancia:**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios con este producto en embarazadas. Sin embargo, la experiencia clínica con soluciones de aminoácidos no ha demostrado evidencia de riesgo en mujeres embarazadas y en lactancia

### **Nuevas reacciones adversas**

Reacciones adversas: Ninguna conocida cuando se administra correctamente

### **Nuevas interacciones**

Interacciones con otros medicamentos: Hasta la fecha, no se conocen interacciones. **Observación:** La adición de fármacos puede alterar las propiedades químicas y físicas de la solución y por consiguiente, originar reacciones tóxicas. Sin embargo, puede ser necesaria la adición de fármacos a Aminoven® Infant 10% es imperativo asegurar la esterilidad, el mezclado completo y la compatibilidad. El mismo aplica para la adición de emulsiones lipídicas, oligoelementos y vitaminas para completar las mezclas de nutrición parenteral.

**CONCEPTO:** Revisada la información presentada en el radicado 20231060389 correspondiente al producto AMINOVEN INFANT 10%, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificación de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones e IPP Versión V3-2020.

Revisada la información allegada, la Sala recomienda la aprobación de los siguientes puntos:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Con respecto al ítem de indicaciones, la Sala no se manifiesta por cuanto estas no figuran entre los ítem solicitados, por consiguiente, el interesado debe ajustar la información para prescribir (IPP) a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario.

### **Nueva dosificación / grupo etario**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Posología y método de administración:**

**Para infusión intravenosa constante vía vena central.**

#### **Velocidad máxima de infusión:**

**Hasta 0,1 g de aminoácidos/kg peso corporal por hora = 1,0 mL/kg de peso corporal/hora.**

#### **Dosis diaria máxima:**

- **1er año de vida: 1,5 – 2,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 15 - 25 mL/kg de peso corporal.**
- **2 a 5 años de vida: 1,5 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 15 mL/kg de peso corporal.**
- **6 a 14 años de vida: 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal = 10 mL/kg de peso corporal.**

**La solución se administra tanto tiempo como se requiera la nutrición parenteral. Los electrolitos deben administrarse de acuerdo a lo necesario.**

**Cuando se utilice en neonatos y niños menores de 2 años la solución (en bolsas y sets de administración) debe ser protegida de la exposición a la luz hasta que se complete la administración.**

**Observación: La infusión demasiado rápida puede provocar pérdidas renales causando un desbalance de aminoácidos. Los electrólitos deben administrarse de acuerdo a los requerimientos.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

**Trastornos en el metabolismo de aminoácidos, acidosis metabólica, hiperhidratación, hipocalemia. Pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren una dosis individualizada. Atención en caso de hiponatremia**

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

#### **Advertencias y precauciones especiales de uso:**

**Cuando se administran aminoácidos como parte de la nutrición parenteral de infantes prematuros, bebés y niños pequeños deben chequearse en forma regular los siguientes parámetros de laboratorio:**

**Urea-N, amoníaco, electrolitos, glucosa y triglicéridos (en el caso que se administre una emulsión lipídica), equilibrio ácido base y balance hídrico, enzimas hepáticas y osmolaridad sérica.**

**La infusión vía venas periféricas en general puede causar irritación íntima de la vena y tromboflebitis. Para minimizar el riesgo de irritación de la vena, se recomienda controles diarios en el sitio de la punción.**

**La infusión demasiado rápida puede producir reacciones de incompatibilidad y simultánea pérdida renal de aminoácidos.**

**La alimentación parenteral debe ser llevada a cabo por personal debidamente entrenado, manteniendo la asepsia estricta en la inserción del catéter y la administración de la misma.**

**La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral intravenosa, especialmente luego de la mezcla con oligoelementos y/o vitaminas, puede tener efectos adversos sobre el resultado clínico en neonatos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se utilice en neonatos y niños menores a 2 años Aminoven Infant 10% debe protegerse de la luz ambiental hasta que se complete la administración.**

**Embarazo y lactancia:**

**No se han realizado estudios con este producto en embarazadas. Sin embargo, la experiencia clínica con soluciones de aminoácidos no ha demostrado evidencia de riesgo en mujeres embarazadas y en lactancia**

**Nuevas reacciones adversas**

**Reacciones adversas: Ninguna conocida cuando se administra correctamente**

**Nuevas interacciones**

**Interacciones con otros medicamentos: Hasta la fecha, no se conocen interacciones. Observación: La adición de fármacos puede alterar las propiedades químicas y físicas de la solución y por consiguiente, originar reacciones tóxicas. Sin embargo,**

puede ser necesaria la adición de fármacos a Aminoven® Infant 10% es imperativo asegurar la esterilidad, el mezclado completo y la compatibilidad. El mismo aplica para la adición de emulsiones lipídicas, oligoelementos y vitaminas para completar las mezclas de nutrición parenteral.

### 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1. VONCENTO 500 UI/1200UI

Expediente : 20114160  
Radicado : 20231036189  
Fecha : 20/02/2023  
Interesado : CSL BEHRING GMBH

**Composición:** VONCENTO 500 UI/1200UI: Cada vial de 5 mL contiene: Factor VIII de coagulación humana, 500 UI y Factor Von Willebrand humano, 1200 UI.

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

#### **Indicaciones:**

Voncento se puede usar en todos los grupos de edad.

#### Enfermedad de von Willebrand (EVW).

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

#### Hemofilia a (deficiencia congénita de FVIII).

Profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

#### Nuevas contraindicaciones:

No use voncento si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar voncento.

- Son posibles reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente, y ponerse en contacto con su médico. Su médico debe informarle de los primeros signos de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, presión en el pecho, dificultad para respirar, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa severas dificultades respiratorias o mareos).

- La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento, lo que impide que el tratamiento funcione adecuadamente. Si su sangrado no se está controlando con voncento, informe a su médico inmediatamente. Debe ser monitoreado cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores
- Enfermedad de von willebrand

Si usted presenta un riesgo conocido de desarrollar coágulos sanguíneos, debe ser monitoreado para detectar signos tempranos de trombosis (coagulación sanguínea). Su médico debe darle tratamiento para prevenir la trombosis.

#### Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, el fabricante debe tomar ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas incluyen:

- La selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos,
- Los análisis de cada donación y los pools de plasma para detectar signos de virus/infecciones,
- Inclusión de etapas en el proceso de la sangre o el plasma para inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los llamados virus "envueltos", como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (que causa inflamación del hígado) y para los virus "no envueltos" como el virus de la hepatitis A (que también causa inflamación del hígado).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no envueltos, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus b19 puede ser grave:

- Para las mujeres embarazadas (ya que existe un riesgo de infección del feto) y

- Para los individuos con un sistema inmune debilitado o con un aumento de la producción de glóbulos rojos debido a ciertos tipos de anemia (por ejemplo, anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarse que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si regularmente/en repetidas ocasiones recibe medicamentos derivados de plasma humano, como con voncento.

### El embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y lactancia, voncento solo debe administrarse si es claramente necesario.

### Conducción y uso de máquinas

Voncento no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Voncento contiene sodio

Voncento contiene hasta 14.75 mg (0.64 mmol) de sodio por vial. Téngalo en cuenta si está tomando una dieta pobre en sodio.

### **Precauciones y advertencias:**

#### Trazabilidad

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento para poder relacionar el paciente con el lote del medicamento.

#### Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, si es el caso, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como eritema, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para tratar el shock.

#### Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones provocadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de fases efectivas en la fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se

puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII/FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

#### Enfermedad de von Willebrand

Existe riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos.

Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos precoces de trombosis. De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe realizarse profilaxis para evitar el tromboembolismo venoso.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII: C.

En los pacientes que reciban productos de FVW que contengan FVIII, se deben controlar los niveles plasmáticos del FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C, que podrían incrementar el riesgo de acontecimientos trombóticos, y se deben contemplar medidas antitrombóticas

Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del FVW:RCo o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento no sea eficaz y que se produzcan reacciones anafilactoides, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

#### Hemofilia A

### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición, pero continúa toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

### Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo previos, el tratamiento de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si para la administración de Voncento va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como, por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

### Contenido de sodio

Las presentaciones con 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) y 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente): Contienen 14,75 mg (0,64 mmol) de sodio por vial, equivalente a 0,74% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Las presentaciones con 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) y 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente): Contienen 29,50 mg (1,28 mmol) de sodio por vial, equivalente a 1,48% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas aplican tanto a adultos como a población pediátrica.

#### Interacciones:

No se han estudiado interacciones del factor de von Willebrand humano y del factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Voncento: hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos, fiebre, cefalea, disgeusia, y pruebas anormales de la función hepática. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores a FVIII y FVW. Tabla de reacciones adversas La tabla siguiente sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción Adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco Frecuente (PTPs)** Muy frecuente (PUPs)**
	Inhibidor del FVW	Frecuencia no conocida***
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo taquicardia, dolor pectoral, malestar pectoral y dolor de espalda)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Poco Frecuente
Trastornos vasculares	Acontecimiento tromboembólico	Poco Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Cefalea	Muy Frecuente
Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función hepática	Poco Frecuente

\* Efectos adversos evaluados en relación con la administración de Voncento  
 \*\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente  
 \*\*\* Observados durante la vigilancia poscomercialización, no observados en los ensayos clínicos.

##### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)*

Se han observado síntomas como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, sudoración, urticaria generalizada, cefalea, eritema,

hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica (incluyendo dolor pectoral y malestar pectoral), dolor de espalda, hormigueo, vómitos y dificultad respiratoria, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

#### Inhibición del FVIII

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Voncento, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. Inhibición del FVW Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor. En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

#### Acontecimientos tromboembólicos

En los pacientes con EVW, existe riesgo de aparición de acontecimientos tromboembólicos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. En los pacientes que reciben productos de FVW que contienen FVIII, los niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

#### Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

**Vía de administración:** Vía Intravenosa

#### **Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento de la EVW y de la hemofilia A debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

La decisión sobre la auto administración del medicamento en pacientes con EVW y hemofilia A, la debe tomar el médico que le trata, quien se asegurará de dar la formación necesaria y revisará periódicamente cómo lo realiza el paciente. La proporción entre FVIII:C

(Factor VIII: Coagulante) y FVW:RCo (factor de von Willebrand : cofactor de la ristocetina) en un vial es de aproximadamente 1:2,4.

#### Monitorización del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. Los pacientes pueden presentar una respuesta individual diferente, lo que demuestra distintas semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede exigir ajustes en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En caso concreto de intervenciones de cirugía mayor, resulta indispensable una monitorización precisa del tratamiento de sustitución mediante el análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII).

#### Posología

Enfermedad de von Willebrand Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW:RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Se deben alcanzar niveles superiores a 0,6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0,4 UI/ml de FVIII:C (40%).

#### *Tratamiento a demanda*

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW:RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se puede requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW:RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

#### *Prevención de hemorragias en casos de cirugía:*

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C.

Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII:C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o el uso de un producto FVW que contenga un nivel bajo de FVIII

### *Tratamiento profiláctico*

Se debe considerar una dosis de 25-40 UI FVW:RCo/kg de peso corporal, con una frecuencia de 1 a 3 veces por semana, para las profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW. En pacientes con hemorragias gastrointestinales o menorragia puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

### *Población pediátrica con EVW*

#### *Tratamiento de las hemorragias*

Normalmente se recomienda una dosis de 40-80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) correspondiente a 20-40 UI FVIII:C/kg de peso corporal en pacientes pediátricos para tratar una hemorragia.

### *Tratamiento profiláctico*

Pacientes con edades de 12 a 18 años: la dosificación se basa en la misma pauta que para los adultos. Pacientes de < 12 años: basándose en los resultados de un ensayo clínico en el que se mostraba que pacientes pediátricos con edad inferior a 12 años tenían una menor exposición al FVW, se debe considerar una dosis profiláctica de 40-80 UI FVW:RCo/kg de peso corporal de 1 a 3 veces a la Semana

La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

### Hemofilia A

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el actual estándar concentrado de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII plasmático). La actividad de 1 UI de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en 1 ml de plasma humano normal.

### *Tratamiento a demanda*

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x 0,5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas/duración del tratamiento (días))
<b>Hemorragia</b>		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
<b>Cirugía</b>		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 – 60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida
Cirugía mayor	80-100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

#### *Tratamiento profiláctico*

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

#### *Población pediátrica con hemofilia A*

La posología para la hemofilia A en niños y adolescentes < 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, normalmente sigue las mismas directrices que se usan para los adultos. En algunos casos puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

*Población de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada.

*Forma de administración*

Para vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración. El preparado reconstituido debe inyectarse o perfundirse lentamente por vía intravenosa a una velocidad que sea confortable para el paciente.

La velocidad de inyección o perfusión no debe ser superior a los 6 ml por minuto. El paciente debe mantenerse bajo observación por si se presenta alguna reacción inmediata. Si se presenta alguna reacción que pueda estar relacionada con la administración de Voncento, debe disminuirse la velocidad de inyección o interrumpirse la administración, si así lo requiere el estado clínico del paciente.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegado mediante radicado 20231036189
- IPP Versión, allegado mediante radicado 20231036189

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231035705 se solicita evaluación farmacológica con fines de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos para la asociación a dosis fija de factor VIII de coagulación humano y factor von Willebrand humano vial (Voncento®) en polvo liofilizado que contiene 500 y 1200 UI respectivamente, en las indicaciones: “Voncento® se puede usar en todos los grupos

de edad. Enfermedad de von Willebrand (EvW): profilaxis y tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con EvW cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado. Hemofilia A (deficiencia congénita de FVIII): profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A”.

Como soporte presenta expediente completo que incluye información de los estudios que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes, a las que adiciona profilaxis de hemorragias (no quirúrgicas) en EvW y la mención de uso en todos los grupos etarios; como soporte para profilaxis en EvW hace referencia a estudios con pocos pacientes EudraCT 2009-017301-11 (CSLCT-BIO-08-54), CSLCT-BIO-08-52, el de seguimiento CSLCT-BIO-09-64 y poscomercialización CSLCT-BIO-12-83, los cuales aportan información de un total de 17 pacientes con EvW tipo 3 con al menos 12 meses de seguimiento en tratamiento profiláctico, los cuales sugieren eficacia, sin que hayan surgido señales de seguridad adicionales.

Para la inclusión de todos los grupos etarios presenta información del estudio EudraCT 2009-015112-18 (CSLCT-BIO-08-53) que incluyó 35 niños con hemofilia A, los resultados sugieren adecuada eficacia, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

Adicionalmente, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de 2017, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad. En desarrollo estudio posmercado del programa de vigilancia de seguridad de hemofilia europea (EUHASS) para evaluar efectos a largo plazo.

Dado que no ha surgido información que altere desfavorablemente el balance beneficio/riesgo en las indicaciones aprobadas, la Sala recomienda retirar del inserto y la IPP, el siguiente texto:

“Voncento no se ha estudiado en niños menores de 12 años. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 12 años”.

Y en su lugar escribir:

Existe limitada información de estudios clínicos con Voncento en la población pediátrica

Adicionalmente, la Sala recomienda que el interesado elabore el inserto y la IPP como documentos independientes de acuerdo con los LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-GU044).

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Allegar los cuestionarios objetivo para cada riesgo relacionado en idioma español para su aprobación. PGR adecuado en el resto de su contenido.

### 3.6.2 THYROGEN®

Expediente : 19971860  
Radicado : 20231035472  
Fecha : 20/02/2023  
Interesado : GENZYME CORPORATION

#### Composición:

Nombre del ingrediente	Composición por vial	Función	Estándar de referencia
<b>Ingrediente activo</b>			
Tirotropina alfa	1.1 mg	Ingrediente activo	Referencia interna

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

#### Indicaciones:

Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con yodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de TG producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBQ) a 100 mCi (3,7 GBQ), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

#### Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
2. Embarazo.

### Precauciones y advertencias:

Thyrogen® no debe administrarse por vía intravenosa.

Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen®, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer.

Con Thyrogen® se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 1840% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto, es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen® en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía. Se sabe que Thyrogen® produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo. Los médicos clínicos emplean una amplia gama de actividades administradas de 131I para lograr la ablación remanente. Estudios publicados de Thyrogen® para lograr la ablación remanente han utilizado actividades de 131I de 30 mCi a 110 mCi (Barbaro, J Clin Endocrinol Metab, 2003; Pacini, J Clin Endocrinol Metab, 2002; Robbins, Thyroid, 2001; Robbins, J Nucl Med, 2002; Pacini, J Clin Endocrinol Metab, 2006; Pilli, J Clin Endocrinol Metab, 2007; Tuttle, J Nucl Med, 2008; Rosário, J Nucl Med, 2008; Remy, J Nucl Med, 2008; Elisei, J Clin Endocrinol Metab, 2009; Tuttle, Thyroid, 2010; Lee, Thyroid, 2010; Taïeb, J Clin Endocrinol Metab, 2010). El estudio de Genzyme (THYR-008-00) empleó 100 mCi  $\pm$  10 % en todos los pacientes (Pacini, J Clin Endocrinol Metab, 2006). Dos importantes ensayos prospectivos, controlados y aleatorizados compararon el uso de 30 mCi con el uso de 100 mCi en pacientes preparados para la ablación mediante el empleo de Thyrogen® o el retiro de la hormona tiroidea (Schlumberger, N Engl J Med, 2012, Mallick, N Engl J Med, 2012). La eficacia de la ablación remanente fue alta y comparable tanto para 30 mCi como para 100 mCi o para la estimulación de la TSH con Thyrogen® o el retiro de

la hormona tiroidea. Los datos del seguimiento a largo plazo en los estudios ESTIMABL1 e HiLo confirmaron resultados similares para pacientes en los cuatro grupos de tratamiento. Hubo menos efectos secundarios tempranos en pacientes que recibieron 30 mCi + Thyrogen® que en aquellos que recibieron 100 mCi y ya sea Thyrogen® o el retiro de la hormona tiroidea (thyroid hormone withdrawal, THW). (Mallick, N Engl J Med, 2012). Múltiples factores contribuyen a la decisión de qué actividad del 131I debería ser administrada a un determinado paciente; tales como el tamaño del tejido remanente y el riesgo percibido de recurrencia de cáncer de tiroides (por ejemplo, la función de la edad del paciente, el tumor primario y su tamaño, la extensión de la enfermedad). Actividades altas de yodo radioactivo podrían estar asociadas más frecuentemente con complicaciones del tratamiento con 131I, tales como dolor e hinchazón de las glándulas salivales, sequedad en la boca persistente, ojos secos o alteración del gusto. Los médicos clínicos deben sopesar los riesgos y beneficios al seleccionar una actividad de 131I para lograr la ablación remanente para un paciente determinado.

#### **Efecto sobre el crecimiento y/ o tamaño tumoral:**

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen®, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero. Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen®, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen®. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Thyrogen®:**

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### **Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen®:**

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiro globulina después de la administración de Thyrogen® aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado.

Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen®. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

### **Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los Pacientes:**

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen®. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 µU/ml en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen®, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen® en la indicación de cáncer.

### **Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada:**

Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

### **Carcinogenia, Mutagenia y Deterioro de la Fertilidad**

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen®. Thyrogen® no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen® para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

### **Embarazo**

No se sabe si Thyrogen® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora. Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de yodo radiactivo, el uso de Thyrogen® no está recomendado en el embarazo. Thyrogen® debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

### **Trabajo de parto y alumbramiento**

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

### **Lactancia**

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen® a mujeres que estén amamantando.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen®, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

### **Empleo en insuficiencia renal**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada (Jawa, 2003, Mazzaferri, 2000, Driedger, 2006 y Pitoia, 2006), sugieren que la eliminación de Thyrogen® es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen® pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen® para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población. En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis.

## **Interacciones:**

### **Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción:**

#### **Interacciones Fármaco/Fármaco**

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen® y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen® y las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen® permite la gammagrafía con yodo radiactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroides en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroides que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de yodo radiactivo que va a usarse en la gammagrafía.

#### **Interacciones Fármaco/Alimentos**

Ninguna conocida.

#### **Incompatibilidades Farmacéuticas**

Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

#### **Interacciones Fármaco/Análisis Clínicos**

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg 2,0 ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen® mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen® son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por

tanto, cuando los médicos usen Thyrogen®, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen® permite la realización de gammagrafías con yodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroideos con T3 y/o T4. Los datos de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroidea que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

#### **Reacciones adversas:**

Los datos de reacciones adversas se obtuvieron de la vigilancia posterior a la comercialización y de los estudios clínicos. Los porcentajes la siguiente muestran las reacciones adversas experimentadas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en un total de 6 ensayos clínicos con Thyrogen®: 4 ensayos para uso diagnóstico y 2 ensayos para ablación. La mayoría de los pacientes recibieron 2 inyecciones intramusculares de tirotropina alfa de 0,9 mg administradas con 24 horas de diferencia.

El perfil de seguridad de los pacientes que se sometieron a tiroidectomía y recibieron Thyrogen® como tratamiento adyuvante para la ablación con yodo radiactivo de los restos de tejido tiroideo para el cáncer de tiroides bien diferenciado, es similar al de los pacientes que recibieron Thyrogen® con fines diagnósticos.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) notificadas en los ensayos clínicos fueron náuseas (11,0%) y dolor de cabeza (6,0%). Las reacciones adversas notificadas en >1% de los pacientes en los ensayos combinados se resumen a continuación. En algunos estudios, un mismo paciente puede haber participado tanto en, la fase Eutiroidea (Thyrogen®) como en la fase Hipotiroidea (abstinencia de la hormona tiroidea).

**Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas \* Durante la Fase Eutiroides en Ensayos Clínicos agrupados ( $\geq 1\%$ )**

Término preferido de MedDRA	Fase eutiroides 481 pacientes n (%)
<b>Reacciones adversas muy frecuentes (<math>\geq 10\%</math>)</b>	
Nausea	53 (11.0)
<b>Reacciones adversas comunes (<math>\geq 1\%</math> and <math>&lt; 10\%</math>)</b>	
Dolor de cabeza	29 (6.0)
Fatiga	11 (2.3)
Vómitos	11 (2.3)
Mareos	9 (1.9)
Astenia	5 (1.0)

\* Las reacciones adversas se refieren a experiencias adversas que tienen una relación causal determinadas por un investigador.

Además, las reacciones adversas poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) notificadas en al menos 2 pacientes en los ensayos clínicos incluyeron gripe, parestesia, sensación de calor, ageusia, diarrea, disgeusia y dolor de cuello. La administración de Thyrogen® puede causar síntomas transitorios similares a los de la influenza  $< 48$  horas) (también llamados síntomas similares a los de la gripe), que pueden incluir fiebre ( $> 100^{\circ}\text{F} / 38^{\circ}\text{C}$ ), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

Con poca frecuencia se han notificado manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen® en los estudios clínicos, en el ámbito posterior a la comercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada: se trata de urticaria, erupción cutánea, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

En los ensayos clínicos, ningún paciente ha desarrollado anticuerpos frente a tirotropina alfa, ya sea después del uso único o repetido (27 pacientes) del producto. Puede producirse un crecimiento del tejido tiroideo o de las metástasis después del tratamiento con Thyrogen®. Esto puede conducir a síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia o pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También se han notificado Thyrogen® casos de edema laríngeo, dolor en el sitio de la metástasis y dificultad respiratoria que requirió de traqueotomía después de la administración con Thyrogen®. Se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides en pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales.

#### *Después de la comercialización*

Los datos de reacciones adversas posteriores a la comercialización de pacientes quienes recibieron Thyrogen® como tratamiento complementario para la ablación con yodo

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

radioactivo de restos de tejido tiroideo yodo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen® para fines diagnósticos, son similares a los datos sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos.

Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia, diarrea y reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. malestar, dolor y prurito).

Se han notificado casos muy raros de accidente cerebrovascular a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

**Vía de administración:** Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**

El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen® está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración.

No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablacion del remanente, el yodo radioactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen®. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse 48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo. Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen® se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (1311).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (spot) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de 1311 para la ablación de restos, sírvase consultar.

#### CONSIDERACIONES PREVIAS A LA ADMINISTRACIÓN DE THYROGEN®.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen®

#### Empleo en pediatría

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

#### Empleo en geriatría

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen® entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, versión CCDS V2 diciembre 11 2020 de febrero/2021. Allegado mediante radicado 20231035472
- IPP, versión CCDS V2 diciembre 11 2020 de febrero/2021, Allegado mediante radicado 20231035472

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta para el producto solicitud de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos.

En cuanto a la información farmacológica, la Sala recomienda que **elimine** del ítem embarazo, la siguiente frase:

***“Thyrogen® debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas”, ya que debe quedar muy claro que ESTÁ CONTRAINDICADO durante el embarazo, como figura en las contraindicaciones. Para el ítem lactancia, la Sala recomienda que cambie la expresión “debe tenerse precaución” por “no debe utilizarse durante la lactancia”. Adicionalmente la Sala recomienda incluir en advertencias el riesgo de accidente cerebro-vascular como figura en el PSUR y en el registro actual.***

**La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

**Una vez revisada la versión 9.1 del PGR para el producto Thyrogen, se solicita: Justificar por que el PGR no se encuentra actualizado respecto al riesgo identificado importante "Déficit neurológico focal, incluido accidente cerebrovascular, después de la administración de tirotopina alfa"**

**Adicionalmente, la Sala recomienda que el interesado elabore el inserto y la IPP como documentos independientes de acuerdo con los LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-GU044).**

### **3.6.3 LEVEMIR 100U/ML**

Expediente : 19972118  
Radicado : 20231073455  
Fecha : 23/03/2023  
Interesado : NOVO NORDISK A/S

#### **Composición:**

1 mL de solución contiene 100 U de insulina detemir (equivalente a 14.2 mg)

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

#### **Indicaciones:**

Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

#### **Precauciones y advertencias:**

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

#### Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

#### Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal -bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado en gran medida, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada. Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

#### Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usadas de sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

#### Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en

pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar el sitio de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

#### Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

#### Embarazo

El uso de Levemir® en mujeres embarazadas con diabetes se ha investigado en un ensayo clínico y en un estudio prospectivo no intervencional de seguridad, post-autorización (consulte la sección Datos clínicos de eficacia y seguridad). Además, una gran cantidad de datos de post-comercialización en mujeres embarazadas (más de 4500 desenlaces de embarazos) no indica malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal de Levemir®. El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer

trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal. Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina.

#### Interacciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

##### Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO),  $\beta$ -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

##### Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes  $\beta$ -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

#### Reacciones adversas:

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia, favor consultar la sección c a continuación.

A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®. Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente - Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas* Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y	Frecuente - Reacciones en el lugar de la inyección
afecciones en el sitio de aplicación	Poco frecuente - Edema

\* Consultar sección c

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes post comercialización y se clasifican de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

\*Consultar la sección c

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas\**

Las reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido y erupciones cutáneas son poco frecuentes cuando Levemir® se administra en un tratamiento basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, tres estudios clínicos han demostrado que estas se producen de manera frecuente (se ha observado un 2.2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas).

*Reacciones anafilácticas*

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluidos sarpullidos generalizados, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y reducción en la presión arterial) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

*Hipoglucemia*

La reacción adversa más frecuentemente notificada es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida de la conciencia o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitations.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se puede producir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de la inyección en un área específica puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consultar la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso).

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U **en pacientes adultos**.

La inyección se puede administrar a cualquier hora del día, pero se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de Levemir se debe ajustar basada en las necesidades del paciente.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir®, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas **para adultos**.

**Guía posológica para adultos con diabetes tipo 2:**

Valor medio de Automonitoreo de glucosa plasmática (AMGP*) antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<i>Si existe una medición del (AMGP*)</i>	
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

\*Automonitoreo de Glucosa Plasmática

**Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:**

Valor medio de Automonitoreo de glucosa plasmática (AMGP*) antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

\*Automonitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir como parte de un régimen de insulina bolo-basal, Levemir se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes.

### **Poblaciones especiales**

Al igual que con otros productos de insulina, es necesario intensificar el control de la glucosa sanguínea y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **Población pediátrica**

Levemir® puede ser usado en adolescentes y niños de 1 año en adelante (consultar Datos clínicos de eficacia y seguridad). Cuando se cambia de una insulina basal a Levemir®, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. La seguridad y la eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año no se ha establecido. No se dispone de datos.

### **Cambio desde otros productos de insulina**

La transferencia a Levemir® desde otros productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y la hora de administración (consultar la sección *Advertencias y precauciones de uso*).

Al igual que con todos los productos de insulina, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después del cambio.

Es posible que se deba ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis u hora de los antidiabéticos orales o insulina de acción rápida).

### **Condición de venta:**

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDS V 20 allegado mediante radicado 20231073455
- IPP Versión CCDS V 20 allegado mediante radicado 20231073455
- Instructivo de uso CCDS V 20 allegado mediante radicado 20231073455

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231073455 se solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para insulina detemir en presentación solución inyectable (Levemir®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS V 20 allegado mediante radicado 20231073455 además solicita Instructivo de uso CCDS V 20 allegado mediante radicado 20231073455.

Como soporte presenta expediente completo que incluye información de los estudios que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes, en dicha información encontramos los estudios fundamentales: NN304-1181, NN304-1448 y NN304-1337

Adicionalmente, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de Octubre 2021, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### 3.6.4. LUCENTIS® 10 MG /ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793  
Radicado : 20231073208  
Fecha : 23/03/2023  
Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

**Composición:** contiene como principio activo Ranibizumab 10mg/mL

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

### **Indicaciones:**

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Infecciones oculares o perioculares en actividad o sospecha de ellas.  
Inflamación intraocular en actividad.

### **Precauciones y advertencias:**

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Siempre que se administre Lucentis deben emplearse técnicas asépticas adecuadas. Además, se vigilará a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso indicarles que deben notificar sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, si procede, administrar el tratamiento pertinente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, como los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

#### Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

#### Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de eventos adversos sistémicos.

#### Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

#### Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

#### Interacciones:

No se han efectuado estudios de interacción propiamente dichos.

En los pacientes que recibieron Lucentis en ensayos clínicos sobre el tratamiento de la disfunción visual debida a EMD, el resultado, en lo que respecta a la agudeza visual o el espesor de la retina central, no se vio afectado por el tratamiento concurrente con tiazolidindionas (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS).

El uso conjunto de la fotocoagulación con láser y Lucentis en el EMD y la ORVR se aborda en los apartados ENSAYOS CLÍNICOS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA/FARMACODINÁMICA, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

#### Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS). El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS). En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS). En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

#### Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS). En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (=1/10); frecuente (=1/100 a < 1/10), infrecuente (=1/1000 a <1/100)), rara (=1/10 000 a 1 < 1000), muy rara (< 1/10000).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuente	Rinofaringitis
Frecuente	Gripe (influenza), infección urinaria*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
Frecuente	Anemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuente	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Accidente cerebrovascular
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, indocititis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmítis, hipoplón, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el punto de inyección, irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Náuseas
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	
Muy frecuente	Artralgias
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuente	Aumento de la presión intraocular

\*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

**Vía de administración:** Intraocular

**Dosificación y Grupo etario:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**  
Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

#### Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluoresceíngrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS).

#### Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS). Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

#### Poblaciones especiales

#### Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA/FARMACOCINÉTICA).

#### Pacientes pediátricos

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC (véase el apartado ENSAYOS CLÍNICOS, Pacientes pediátricos).

#### Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color. La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente).

Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periorcular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltense en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO la información sobre la preparación de Lucentis. Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

#### Condición de venta:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión NPI NA del 5 de Agosto de 2016 allegado mediante radicado 20231073208
- IPP Versión NPI NA del 5 de Agosto de 2016 allegado mediante radicado 20231073208
- Declaración sucinta BSS NA del 5 de Agosto de 2016 allegada mediante radicado 20231073208

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de la información de inserto BSS v2.3 del 5 de agosto de 2016 e IPP (Prospecto internacional (volumen de 0,165 ml) - 771950 CO del 04-2020 y 2220345\_CO\_p1\_LFT.indd 1 - 2220345 CO del 31/01/2019) allegados mediante radicado 20231073208 y declaración sucinta BSS NA del 5 de Agosto de 2016 allegada mediante radicado 20231073208, para el producto Lucentis® 10 mg /ml solución inyectable, principio activo ranibizumab, en las indicaciones: *“Lucientes está indicado para el tratamiento de:*

- *La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);*
- *La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;*
- *La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);*
- *La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);*
- *La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—)”.*

La Sala le solicita al interesado que justifique el retiro de la indicación: *“Como tratamiento alternativo a la fotocoagulación en la retinopatía diabética proliferativa”.*

La Sala recomienda solicitar al interesado que aclare cual de las dos versiones de IPP presentadas es la versión actualizada y que el inserto sea actualizado a la misma fecha de la IPP.

Una vez revisado el PGR versión 22 allegado para el producto Lucentis se solicita:  
1. Ajustar el PGR a las indicaciones aprobadas en Colombia.

### 3.6.5 SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE 50MG

Expediente : 20018951  
Radicado : 20231035705  
Fecha : 20/02/2023  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

**Composición: contiene Golimumab 100 mg/mL.**

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

#### **Artritis reumatoide (AR):**

Simpsoni®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

#### **Artritis psoriásica (APs):**

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

#### **Espondilitis anquilosante (EA)**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

### **Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)**

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

### **Colitis ulcerativa (CU)**

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA). Niños menores de 18 años.

### **Precauciones y advertencias:**

#### *Infecciones*

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

#### *Tuberculosis*

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

### *Neoplasias malignas*

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

### *Neoplasias malignas pediátricas*

Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones.

Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

### *Linfoma*

En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

### *Leucemia*

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

#### *Neoplasias malignas distintas al linfoma*

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control. En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

#### *Displasia/Carcinoma de colon*

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

#### *Cánceres de piel*

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

#### *Reactivación del virus de la hepatitis B*

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®.

Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

#### *Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)*

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardiaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

#### *Trastornos desmielinizantes*

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

#### *Inmunosupresión*

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

#### *Cirugía*

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

#### *Procesos autoinmunes*

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

#### *Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra*

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la

combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

#### *Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept*

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

#### *Administración concomitante con otras terapias biológicas*

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

#### *Cambio entre terapias biológicas*

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

#### *Reacciones hematológicas*

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

#### *Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos*

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

### *Vacunas no-vivas*

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

### *Reacciones alérgicas*

#### *Sensibilidad al látex*

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

### *Poblaciones especiales*

#### *Uso geriátrico*

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

## *Embarazo, Lactancia y Fertilidad*

### Embarazo

Se realizó un estudio toxicológico del desarrollo embriofetal, en el cual se trataron monos cynomolgus preñadas durante el primer trimestre con dosis de golimumab de hasta 50 mg/kg dos veces por semana (más de 500 veces mayor a la dosis clínica propuesta de 50 mg cada 4 semanas, en términos de relación dosis/peso corporal). La concentración sérica materna media de los picos obtenida en este estudio (1576 µg/mL) fue más de 900 veces mayor que la mediana del valor de la Cmax en el estado estacionario (1.71 µg/mL) después de una dosis subcutánea de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, APs y EA. Las muestras de sangre del cordón umbilical tomadas al final del segundo trimestre demostraron que los fetos estaban expuestos a golimumab durante la gestación. Las concentraciones séricas fetales fueron aproximadamente el 50% de las concentraciones séricas maternas. En este estudio, la exposición a golimumab in utero no causó defectos en el desarrollo del feto.

Se realizó un estudio sobre el desarrollo pre- y posnatal, en el cual se trataron con golimumab a monos cynomolgus preñadas durante el segundo y tercer trimestre y durante la lactancia. Se detectó golimumab en el suero de los neonatos desde el momento del parto y hasta seis meses después del parto. La concentración sérica materna media de los picos obtenida en este estudio (1482 µg/mL) fue más de 860 veces mayor que la mediana del valor de la Cmax en el estado estacionario (1.71 µg/mL) después de una dosis subcutánea de 50 mg cada 4 semanas en pacientes con AR, APs y EA. La exposición a golimumab durante la gestación y durante el periodo posnatal no causó defectos en el desarrollo de las crías. Sin embargo, los estudios de desarrollo y reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

Golimumab atraviesa la placenta. Después del tratamiento con otro anticuerpo monoclonal bloqueador del TNF durante el embarazo, se ha detectado el anticuerpo hasta por 6 meses en el suero del recién nacido de una mujer tratada. Por consiguiente, estos infantes podrían tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a infantes expuestos in utero a golimumab hasta 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo.

Se desconoce si SIMPONI® puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Solo se debe administrar SIMPONI® a una mujer embarazada si es absolutamente necesario.

### *Lactancia*

En el estudio del desarrollo pre- y posnatal en monos cynomolgus, en el cual se administró golimumab durante la gestación y la lactancia, se detectó golimumab en la leche materna en concentraciones de aproximadamente 350 veces menor que las concentraciones séricas maternas. Se desconoce si golimumab se excreta en la leche humana o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y debido al potencial de SIMPONI® de

producir reacciones adversas en los lactantes, se debe decidir si se discontinua la lactancia o se discontinua el tratamiento del medicamento, considerando la importancia del medicamento para la madre.

#### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **Interacciones:**

Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas:

No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept.

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos:

No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®. Agentes infecciosos terapéuticos no deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®.

Metotrexato:

Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de Metotrexat

#### **Reacciones adversas:**

##### *Nuevas reacciones adversas*

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia postcomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
<b>Frecuentes:</b>	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
<b>Poco frecuentes:</b>	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
<b>Raras:</b>	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
<b>Raras:</b>	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
<b>Frecuencia no conocida:</b>	Linfoma hepatoesplénico de células T*

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
<b>Poco frecuentes:</b>	Trombocitopenia, pancitopenia
<b>Raras:</b>	Anemia aplásica, agranulocytosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
<b>Raras:</b>	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
<b>Trastornos endocrinos</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<b>Frecuentes</b>	Depresión, insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Mareo, cefalea, parestesia
<b>Poco frecuentes:</b>	Trastornos del equilibrio
<b>Raras:</b>	Trastornos desmielinizantes (central y

<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardiaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras	Fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raras	Síndrome tipo lupus
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes:	Fracturas óseas

### Fracturas óseas

Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación reflejan las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

### Infecciones

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el periodo controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el periodo controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab.

La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

### *Neoplasias malignas*

#### Linfoma:

La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no

controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma:

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general.

**Vía de administración:** SC - Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

**Dosis – Adulto**

Artritis reumatoide

*Inyección subcutánea*

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

*Infusión intravenosa*

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

*Inyección subcutánea*

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes. Infusión intravenosa 2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Espondilitis anquilosante

*Inyección subcutánea*

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

#### *Infusión intravenosa*

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.

#### Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

#### Colitis ulcerativa

##### *Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg*

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas.

##### *Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg*

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado 20231035705
- IPP Versión CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado 20231035705

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231035705 se solicita evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con fines de renovación de registro sanitario para Golimumab Solución Inyectable 50 mg (100 mg/mL) (Simponi®) en las indicaciones: “1) Artritis reumatoide (AR): Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. 2) Artritis psoriásica (APs): SIMPONI®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. 3) Espondilitis anquilosante (EA): SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. 4) Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA): SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). 5) Colitis ulcerativa (CU): SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional. 6) Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo”.

Como soporte presenta expediente completo que incluye información de los estudios que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes, adicionalmente, presenta reporte periódico de la evaluación beneficio/riesgo (PBRER) del periodo 07 de abril de 2021 a 06 de abril de 2022. Refiere un amplio uso desde 2009, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad, solo hay un requerimiento de la autoridad de Suiza para evaluar el uso de vacunas vivas en niños expuestos in útero o durante lactancia a golimumab, informe para finales de 2022, el cual debe ser enviado al grupo de farmacovigilancia de INVIMA para su evaluación cuando esté disponible.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que no ha surgido información que altere desfavorablemente el balance beneficio/riesgo en las indicaciones aprobadas, la sala considera que este se mantiene favorable.

Una vez revisado el PGR sometido, se solicita allegar la versión más reciente (27.1) para sometimiento y aprobación, dados los importantes cambios del perfil de seguridad que esta contiene y su vigencia más reciente.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.6.6 FANHDI 1000 U.I.

Expediente : 20022505  
Radicado : 20231073008  
Fecha : 22/03/2023  
Interesado : INSTITUTO GRIFOLS S.A.

**Composición:** cada vial contiene complejo de factor VIII de coagulación 1000 UI y factor von Willebrand Humano 1200 UI

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

##### **Hemofilia A**

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

##### **Enfermedad de von Willebrand**

Fanhdi® está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

##### **Experiencia en inmunotolerancia**

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores

prognósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

### **Precauciones y advertencias:**

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico.

El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

### **Interacciones:**

#### Interacciones medicamentosas y otras interacciones

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

#### Incompatibilidades

Fanhdi® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

### **Reacciones adversas:**

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre. Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas. Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Interacciones medicamentosas y otras interacciones No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos. Incompatibilidades Fanhdi® no debe mezclarse con otros medicamentos. Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

#### Posología

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

#### Hemofilia A.

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales

(UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un  $2,1 \pm 0,4\%$  de la actividad normal.

La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

**Unidades requeridas = peso corporal x aumento deseado de factor VIII (%) x 0,5 (kg) (UI/dl)**

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente. En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en% de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la tabla que figura en el inserto como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas. En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

#### Enfermedad de van Willebrand

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor van Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor van Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de van Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de van Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C. En el uso de un preparado de factor van Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor van Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3056064 allegado mediante radicado 20231073008

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.6.7 BIOSETT ®

Expediente : 20100066  
Radicado : 20231035623  
Fecha : 20/02/2023  
Interesado : BIOSIDUS S.A

**Composición:** cada mL de producto terminado contiene Teriparatida 250µg

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

**Precauciones y advertencias:**

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente.

Tampoco en algunas otras enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico.

Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos. Recomendar al paciente que, si se mareo después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Biosett®, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta. Deberá recordarse al

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paciente que el medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.**

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo, el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindican el uso de Biosett®.

### **Embarazo:**

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo, mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Biosett® si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Biosett®. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Biosett®. Se desconoce si Biosett® se excreta en la leche materna.

### **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Biosett® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

### **Empleo en ancianos:**

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Biosett® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de

fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio, existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

#### **Empleo en insuficiencias hepática y renal:**

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

**Interacciones:** No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Biosett.

#### **Reacciones adversas:**

Como cualquier medicamento, Biosett ® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, reflujo y hemorroides), palpitaciones, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas. En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitaciones, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección.

Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica. En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre.

La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

Mayores de 18 años.

La dosis recomendada de Biosett® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Biosett® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día.

NO se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas.

NO se deben inyectar Biosett® más de una vez en el mismo día.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 09/2022 allegado mediante radicado 20231035623
- Resumen de Características del Producto 11/02/2021 allegado mediante radicado 20231035623

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de la información de inserto versión 09/2022 e IPP (Resumen de características del producto) SmPC v1.0 de 11/02/2021 allegados mediante radicado 20231035623, para el producto BIOSETT®, principio activo teriparatida, en las indicaciones: “- *Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.* - *Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).* - *Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).* - *Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa”.*

Como soporte clínico de seguridad y eficacia presenta comparación de la eficacia y seguridad clínicas de Osteofortil respecto de Forteo (NCT01945788): ensayo clínico aleatorizado, ciego para el evaluador, entre dos formulaciones de teriparatida: Forteo® (Eli Lilly) y Osteofortil® (Biosidus) con seis meses de extensión donde todos los participantes fueron invitados a continuar el tratamiento con Osteofortil®. Todos los pacientes recibieron suplemento de calcio y vitamina D.

Adicionalmente, la Sala recomienda que el interesado elabore el inserto y la IPP como documentos independientes de acuerdo con los LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (ASS-RSA-GU044).

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Siendo las 16:00 del 27 de Febrero de 2024, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ**  
**MARTÍNEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARÍA TERESA TRIANA TRIANA**  
Miembro SEMNNIMB (E)

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB (E)